S-41

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE N° 145

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par Roger LECHERTIER

Né le 2 novembre 1899 au Lion-d'Angers (Maine-et-Loire)

L'ACRIDINOTHÉRAPIE

DANS LES

SEPTICÉMIES PUERPÉRALES

Président : M. BRINDEAU, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, rue de l'École-de-Médecine, 23

1928

L'ACRIDINOTHÉRAPIE

DANS LES

SEPTICÉMIES PUERPÉRALES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Par Roger LECHERTIER

Né le 2 novembre 1899 au Lion d'Angers (Maine-et-Loire)

L'ACRIDINOTHÉRAPIE

DANS LES

SEPTICÉMIES PUERPÉRALES

Président : M. BRINDEAU, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN . . . . . **M. ROGER.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	H. ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BESANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentle
GATELIER	Pathologie chirurgicale
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX	Anatomie pathologique
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
DEMELIN	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE..	Clinique médicale.
LE LORIER...	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ...	Clinique chirurgicale.
VILLARET....	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de vive gratitude et de filiale tendresse.

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MA FAMILLE

A MES MAITRES

de l'Ecole de Médecine et de l'Hôtel-Dieu d'Angers

qui m'initièrent à la pratique médicale.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris

A MES MAITRES

de l'Hôpital Saint-Jacques (Internat 1925-1928)

qui m'ont toujours montré tant de bienveillance, et qui trouveront ici l'expression sincère de toute ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BRINDEAU

Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris
Accoucheur de la Maternité Tarnier
Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse, avec l'expression de notre plus respectueux dévouement.

A MON JURY DE THÈSE

AVANT-PROPOS

Au moment où doit être prononcé pour nous le « Dignus, dignus est intrare » il est habituel de témoigner sa gratitude (et combien méritée) aux Maîtres qui nous ont formé, et qui nous ont accueilli avec une bienveillance, une aménité et une sympathie qui n'ont d'égale que leur abnégation.

Ce Devoir est pour nous aussi agréable que doux, et l'expression de notre reconnaissance va toute à ces Professeurs que si profondément nous vénérons.

Et parmi eux, nous aurons un sentiment spécial pour M. le Docteur Ecalle, professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris, accoucheur des Hôpitaux. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre gratitude, pour nous avoir inspiré ce rapide exposé, et nous avoir guidé de ses conseils éclairés autant qu'avertis.

Notre reconnaissance est toute acquise également à M. le Dr Funck-Brentano, accoucheur de la Maternité Beaujon, dans le service duquel ont été recueillies plusieurs des observations que nous publions.

L'ACRIDINOTHÉRAPIE

DANS LES

SEPTICÉMIES PUERPÉRALES

INTRODUCTION

Les thérapeutes ont opposé à la septicémie puerpérale une médication aussi variée dans sa forme que variable dans ses effets. Les procédés dont nous disposons dans la lutte contre cette grave maladie sont en effet fort nombreux, ce qui n'est pas pour faciliter notre choix. Mais cette abondance n'est-elle pas l'aveu même de notre impuissance en de nombreux cas ? l'indice que l'agent réellement et constamment curateur est encore à trouver ? Sans doute, tous les moyens utilisés jusqu'ici ont pû donner des résultats et susciter de grands espoirs. Mais que d'échecs, que de désillusions ont détruit la confiance placée dans les méthodes les mieux accréditées !

Parmi elles nous citerons :

les injections de sérum antistreptococcique de Marmorek dont l'action est bien aléatoire et non exempte des inconvénients inhérents à tous les sérums ;

les lavages du sang par doses massives de sérum physiologique ; mais les idées actuelles sur la rétention des chlorures au cours des maladies infectieuses, nous font considérer ce procédé comme non dépourvu de danger ;

la térébenthine en abcès de fixation suivant la méthode de Fochier ou sous forme de sérum térébenthiné, semble avoir conservé une certaine valeur thérapeutique, dans le premier cas en fixant les germes pathogènes et en renforçant la leucocytose, dans le second en agissant comme antiseptique direct. Mais cette action est encore niée par certains qui n'accordent à l'abcès de fixation qu'une valeur uniquement pronostique ;

le sulfate de cuivre a encore été utilisé dans la septicémie puerpérale avec des résultats divers ;

les métaux colloïdaux connurent dès leur apparition une vogue en partie méritée. Les injections intraveineuses d'électrargol amenèrent en de nombreux cas la sédation des phénomènes morbides ; malheureusement, au fur et à mesure que la méthode se généralisait de nombreux insuccès refroidirent l'enthousiasme des accoucheurs ;

la septicémine employée également en injections intraveineuses, connut des succès, mais aussi de nombreux revers.

Enfin en terminant cet énoncé des principales méthodes utilisées contre la septicémie puerpérale, nous ajouterons que d'aucuns se sont montrés opposés à tout traitement général de cette affection ; d'après eux, une intervention thérapeutique de cette sorte ne peut qu'être intempestive et contrarier les réactions salutaires de la nature médicatrice ; le meilleur traitement général de la septicémie post-partum, consistera donc uniquement en un traitement prophylactique.

Nous ne possédons donc à l'heure actuelle aucun moyen certain de juguler la septicémie puerpérale ; les médica-

tions se succèdent et la faveur qui accompagne chacune d'elles à son apparition s'éloigne à mesure que les insuccès se précisent. Comme le dit si justement le Professeur Pouchet, à la lune de miel du médicament succède bientôt l'indifférence et parfois l'oubli.

Or voici que de nouvelles substances, les dérivés acridiniques, tirées récemment des matières colorantes dont les propriétés antiseptiques sont connues et utilisées depuis longtemps, sont à leur tour employées en injections intraveineuses contre l'infection puerpérale. Le pouvoir bactéricide de ces produits est intense comme l'ont montré de nombreuses expérimentations ; mais du laboratoire où ils se présentent si plein de promesses, transportés dans le domaine de la clinique, gagneront-ils notre confiance ou seront-ils destinés comme beaucoup des médications précédentes à sombrer dans l'oubli après une vogue éphémère ? C'est pourquoi il nous a paru digne d'intérêt de produire quelques observations dans lesquelles on appréciera l'action curatrice des dérivés acridiniques. Nous verrons que dans certains cas ils ont eu une influence salutaire sur l'évolution des septicémies puerpérales et peut-être mériteront-ils un jour de prendre place dans l'arsenal thérapeutique.

PHARMACOLOGIE

Parmi les matières colorantes, qui, comme nous le savons, possèdent toutes à différents degrés un pouvoir antiseptique marqué, nous en distinguerons plus spécialement une de découverte récente et connue généralement sous le nom de Trypaflavine.

Cette substance a vu le jour en Allemagne. Elle a été découverte par L. Benda, lors de ses recherches faites dans les laboratoires de la maison Léopold Cassella, à Francfort-sur-le-Mein, en vue des études chimiothérapiques d'Ehrlich sur les trypanosomes. Trypaflavine est le nom que lui ont donné primitivement les Allemands ; on l'a aussi appelé depuis en France, Gonacrine, et en Angleterre, Acriflavine. Ce produit est un colorant jaune très voisin du jaune d'acridine utilisé en chimie industrielle et dérivé lui-même de l'anthracène. L'acridine jaune fut employée primitivement comme antiseptique ; mais mal purifiée et susceptible comme telle de donner des déboires, elle fut délaissée lorsque Benda découvrit la trypaflavine et démontra que cette dernière substance alliait à sa pureté un pouvoir bactéricide trois fois supérieur à celui du jaune d'acridine. Chimiquement parlant la Trypaflavine est le chlorhydrate du 3,6-diamino-10-méthylacridinium.

La Trypaflavine neutre renferme une molécule d'acide chlorhydrique en moins et c'est elle qu'on doit utiliser en injections intra-veineuses. A l'état solide la trypaflavine se présente sous les apparences d'une poudre inodore, rouge brun, très soluble dans l'eau et la glycérine ; ses dissolutions étendues sont jaunes ; à forte concentration elles sont d'un beau rouge foncé. Toutes les solutions de Trypaflavine supportent sans se décomposer l'ébullition et la température de 120° dans l'autoclave et peuvent se conserver indéfiniment ce qui prouve la stabilité du produit. La seule précaution à prendre est de les conserver dans des ampoules de verre brun car la Trypaflavine est sensible à la lumière.

Toxicité

La toxicité de la trypaflavine est relativement réduite. Des expériences faites à ce sujet en Allemagne, en Angleterre et en Amérique sont sensiblement concordantes. Browning et Cohen purent injecter par voie hypodermique jusqu'à 0,6 milligrammes de trypaflavine par 20 grammes de souris sans constater d'incidents fâcheux ; par voie intra-veineuse ils atteignirent 5 à 6 milligrammes chez le même animal. Lenz entreprit à ce sujet en 1921 des recherches pharmacologiques détaillées à l'Institut Pharmacologique de Berne. Les expériences de toxicité faites au Georg-Speyerhaus et à l'Institut d'Hygiène de Francfort-sur-le-Mein, ont fourni les résultats suivants : On considère comme dose tolérée, la dose de 1 centimètre cube d'une solution de trypaflavine à 1 : 1750 pour 20 grammes de souris *par voie hypodermique ;* la dose mortelle serait de 1 centimètre cube par 20 grammes de souris, d'une solution de trypaflavine à 1 : 1500. *Par voie intra-veineuse* 1 centimètre cube d'une solution à 1 : 4000 par 20 grammes de souris est bien tolérée ; la dose toxique est fournie par

une solution allant de 1 : 3000 à 1 : 2000 injectée à la dose de 1 centimètre cube par 20 grammes de souris. Toujours à Francfort-sur-le-Mein, le Professeur Ellinger, à l'Institut Pharmaceutique de l'Université, fournit pendant cinq semaines à des lapins une dose quotidienne de 0,05 à 0,10 centigrammes de trypaflavine mélangée à leurs aliments, sans que ces animaux s'en portâssent plus mal. Bien mieux certains prirent de l'embonpoint. Il faut une dose de 50 centigrammes pour indisposer légèrement un lapin ; 1 gramme détermine la mort en 48 heures chez le même animal. En injections intra-veineuses 0,080 milligrammes provoque la mort du lapin en une minute après convlusions ; et 0,30 milligrammes donne seulement une albuminurie passagère. Sur le chien les expériences donnèrent des résultats à peu près identiques. Chez les animaux tués par l'administration de doses moyennes et répétées de trypaflavine on constate un amaigrissement marqué, un abaissement de la température avant la mort, quelques convulsions, assez rarement de l'albuminurie. L'autopsie ne révèle qu'une légère coloration jaunâtre et congestion diffuse des viscères abdominaux.

Les modifications humorales provoquées par l'injection intra-veineuse de trypaflavine et relatées par Drudin dans sa thèse inspirée du Professeur Jaussion du Val-de-Grâce, sont les suivantes : On constaterait peu de temps après l'injection une diminution notable du nombre des hématies ; diminution de l'ordre du demi-million par centimètre cube. L'action de la trypaflavine sur les globules blancs a été très discutée et les avis divergent. Bolhand qui s'est particulièrement intéressé à l'étude de la trypaflavine en Allemagne, croit, à une augmentation des leucocytes après l'injection ; au contraire, Stéphan, d'une série d'expériences, conclut à leur diminution ; les lymphocytes ne seraient pas influencées ; le nombre des grands mononu-

cléaires et des formes de transition serait accru ; mais ces expérimentateurs sont d'accord pour reconnaître que ces modifications humorales sont d'un heureux pronostic quant à l'évolution de la maladie ; si elles ne se produisent pas, la trypaflavine reste inerte vis-à-vis de l'infection.

Les examens de sang pratiqués à la Maternité de l'Hôpital Beaujon, à l'instigation du Dr Ecalle, montrèrent tantôt une leucocytose légère, tantôt aucune modification de la formule sanguine.

Pour Stéphan, l'appareil conjonctif normal ne subit aucune influence spéciale du fait de l'injection intra-veineuse de trypaflavine en forte dilution ; au contraire lorsque ce même appareil conjonctif a été attaqué par les toxines microbiennes et que ses fonctions ont été affaiblies, la trypaflavine injectée lui procure un effet tonifiant et une impulsion fonctionnelle très marquée qui peut aller jusqu'à surmonter entièrement l'arrêt de ces fonctions et à les rétablir. D'après Neufeld et Schiermann, la trypaflavine disparaît vite du sang après l'injection. Au bout d'un quart d'heure, par la recherche du degré de fluorescence, ils ne trouvèrent plus que la 1/120 partie de la dose administrée. Mais le colorant s'accumulerait dans l'organisme : pour Tobby, Terguson et Hirst dans les muqueuses, pour Crohu dans la peau, pour Guy et Morrisson dans les muscles. On sait en effet qu'après injections de doses même réduites de trypaflavine, on peut constater sur les téguments, les muqueuses et les sclérotiques une pigmentation jaunâtre dûe aux couleurs d'acridine, qui persiste pendant plusieurs jours. On retrouve également la trypaflavine au niveau du foie, des reins et même en petite quantité dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien. Mais il semble bien admis que quel que soit le mode d'introduction de la trypaflavine dans l'organisme (voie buccale, voie hypodermique ou voie intra-veineuse), cette substance se retrouve constamment

dans l'urine au bout d'un temps relativement court. Elle s'élimine pendant plusieurs heures sans amener aucun trouble dans le fonctionnement des reins ou de la vessie. On n'a jamais constaté après son emploi de cas d'idiosyncrasie.

Néanmoins pour la trypaflavine comme pour beaucoup d'autres substances d'ailleurs, il sera bon de n'en pas donner des doses répétées ni surtout trop rapprochées. Il se produirait alors comme l'a démontré Tobby sur le lapin, accumulation du médicament dans l'organisme et signes d'intolérance donnés par le malade.

Pouvoir bactéricide

L'action microbicide de la trypaflavine est remarquablement énergique et de beaucoup supérieure à celle de tous les antiseptiques connus. Elle possède cette caractéristique, commune du reste à tous les dérivés acridiniques, d'être plus énergique et plus efficace vis-à-vis des germes infectieux en présence de sérum sanguin. Dans l'eau et les tissus, le pouvoir bactéricide serait moins marqué. Cette constatation fut faite en 1917 par les Anglais Browning, Dunham et Dukin et confirmée depuis par de nombreux auteurs. C'est une notion d'importance pour nous, puisque dans le traitement de la septicémie puerpérale, nous déversons la trypaflavine dans le torrent circulatoire. Cette substance doit donc, aux dires de ces auteurs, se trouver là dans les conditions optima pour exercer au mieux son pouvoir antiseptique. Le plus remarquable dans cette action bactéricide de la trypaflavine c'est que contrairement à ce qu'on pourrait croire, elle n'exerce aucune influence nocive sur les tissus et n'entrave en rien la phagocytose, même avec des concentrations bien supérieures à celles employées en clinique. C'est ainsi qu'on pourra laisser ce médicament en

contact avec une plaie aussi longtemps qu'on voudra sans avoir à craindre d'accidents : on y gagnera plutôt, puisqu'on tend à croire que l'action de la trypaflavine est lente et qu'elle augmente avec le temps.

Même à très forte dilution, la trypaflavine entrave la croissance et entraîne la mort de tous les protozoaires et bactéries. Voici le résultat de quelques expériences entreprises au sujet de l'action de la trypaflavine « in vitro ».

Cette substance entrave fortement le développement de la gangrène gazeuse dont les spores sont très résistantes. Fraenkel a constaté que la trypaflavine tue les cultures de la gangrène gazeuse à la dilution de 1 : 50.000. Des constatations du plus haut intérêt furent faites par H. Braun à l'Institut d'Hygiène de Francfort-sur-le-Mein et publiées dans les « Brun's » Betrage » sous le titre « Baktériologische und Klinische Untersuchungen über Trypaflavin ». Cet auteur démontra que la trypaflavine arrête d'une façon remarquable le développement des streptocoques à la dilution de 1 : 500.000, des bacilles de la diphtérie à 1 : 1.000.000 et des bacilles de Shiga à 1 : 500.000. Browning trouva que les streptocoques et les staphylocoques étaient irrémédiablement tués par une solution à 1 : 200.000, et que la phagocytose n'était gênée que par une solution à 1 : 500. Neufeld et Schiemann, dans une publication à l'Institut des maladies infectieuses « Robert Koch » à Berlin, ne sont pas moins affirmatifs quant à l'action bactéricide de la trypaflavine ; ils se basent sur les résultats qu'ils ont obtenus par des injections intra-veineuses de cette substance dans de nombreux cas de pneumonies, de septicémies méningococciques, staphylococciques et streptococciques. Voici les chiffres précis qu'ils ont donnés dans leur mémoire, touchant le degré auquel la trypaflavine entrave le développement de diverses bactéries, après expériences sur des animaux.

Effet mortel des solutions de trypaflavine au bout de 24 heures.

Gonocoques et méningocoques	solution de 1 : 300.000
Choléra des poules	1 : 800.000 à 1 : 2.000.000
Vibrion cholérique	1 : 300.000 à 1 : 1.000.000
Pneumocoques et streptocoques	1 : 200.000
Micrococus mélitensis Bacille de Loëfler Bacilles de Shiga Staphylocoques	1 : 100.000 à 1 : 300.000
Peste	1 : 40.000 à 1 : 30.000
Influenza Para-typhoides Typhus a coli	en dessous de 1 : 15.000

En ce qui concerne le streptocoque et c'est ce qui nous importe le plus, puisque c'est lui le plus souvent un des microbes causales de la septicémie puerpérale, nous constatons que les chiffres fournis par Neufeld et Schiemann sont identiques à ceux donnés par Browning ; il est donc acquis que les streptocoques sont tués par une solution de trypaflavine à 1 : 200.000. De plus on est en droit de supposer que dans le courant sanguin les germes sont plus vulnérables à l'action antiseptique du médicament, du fait de la présence de sérum. Comme nous le disions plus haut d'après le même Browning, la présence de sérum renforce en effet de beaucoup le pouvoir bactéricide de la trypaflavine. Mais quand nous injectons dans les veines d'une infectée, une certaine quantité de trypaflavine, obtenons-nous par ce mélange du sang et du médicament fait dans le système circulatoire, une solution de taux suffisamment élevé et capable de détruire les germes pathogènes. Oui, nous répond Stéphan, après des expériences qu'il qualifie

de concluantes. Supposant que la quantité du sang en mouvement dans l'arbre circulatoire s'élève aux environs de trois litres et demi, si, dit-il, nous injectons dans les veines 15 centimètres cubes de solution de trypaflavine à 0,25 %, soit 0,037 milligrammes de substance, nous obtenons une concentration de 1 : 100.000. Or nous savons que la plupart des microbes sont tués par des solutions de trypaflavine beaucoup plus étendues (1 : 200.000 pour le streptocoque) et cette concentration de 1 : 100.000 obtenu dans le sang est donc théoriquement largement suffisante pour exercer une action microbicide. Lauske, au cours d'expérinences ultérieures, confirma les résultats de Stéphan. Neufeld d'accord avec ces deux auteurs, ajouta de plus qu'il considérait les résultats donnés par les nouveaux dérivés acridiniques, comme notablement inférieurs à ceux donnés par la trypaflavine.

Les résultats obtenus « in vivo » n'ont pas été moins intéressants. Reinhart infecta de bacilles du choléra, de pneumocoques et de streptocoques, les lésions superficielles produites intentionnellement sur des animaux. Une demi-heure et plus après l'infection, il en traitait un certain nombre par la trypaflavine. Les animaux témoins dont les blessures n'avaient pas été imprégnées de cette substance, mouraient tous d'une septicémie suraiguë ; les autres au contraire guérissaient parfaitement. Peiler obtint les mêmes résultats avec le streptocoque, Baumgarten avec le vibrion septique cholérique et Browning avec le pneumocoque.

Comparée à d'autres antiseptiques, la trypaflavine possède un pouvoir bactéricide d'une supériorité écrasante. A l'égard du staphylocoque doré, elle se montre 20 fois plus active que le sublimé, 800 fois plus que l'acide phénique ; contre le gonocoque 600 fois plus énergique que le Protargol. Alors que ce dernier en solution à 1 : 500 est absolument inoffensif vis-à-vis des cultures de gonocoques,

la trypaflavine diluée à 1 : 300.000 empêche d'une façon remarquable le développement de ces cultures. Ce pouvoir antiseptique n'est nullement diminué du fait de la présence de l'urine ; au contraire une légère alcalinité de ce liquide est éminemment favorable.

Leschke et Berliner, dans un mémoire fait à la IIe clinique médicale de la Charité à Berlin, nous donnent la représentation graphique de leurs expériences comparatives sur la mortification et l'arrêt de développement des cultures de streptocoques et de staphylocoques. Ils employèrent des produits argentiques colloïdaux et des matières colorantes et n'eurent pas de peine à démontrer la supériorité manifeste de la trypaflavine et surtout de son dérivé argentique (20 % d'argent) l'argoflavine.

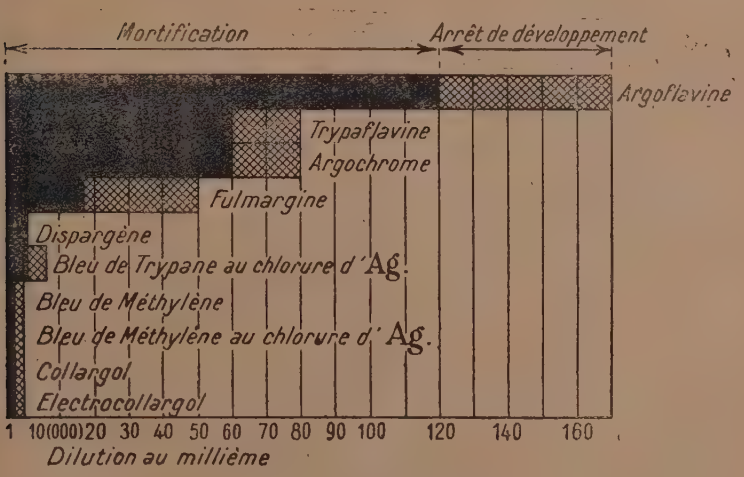


Fig. 1. — **Staphylocoques**

Mortification et arrêt de développement des staphylocoques par les combinaisons argentiques et la Trypaflavine.

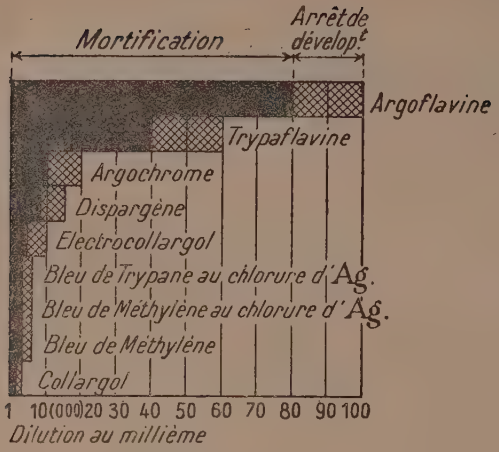


Fig. 2. — **Streptocoques**

Mortification et arrêt de développement des streptocoques par les combinaisons argentiques et la trypaflavine.

A l'examen de ces tableaux il apparaît combien l'argent colloïdal (collargol et électrocollargol) tant proné il y a quelques années dans le traitement de la septicémie puerpérale, possède une action bactéricide illusoire comparée à celle des dérivés acridiniques.

Voici dans quels termes s'exprime le professeur Shiga, dans son mémoire sur l'accoutumance des bactéries aux matières colorantes, « Zeitschrift für Immunitatsforschung : » « La culture de vibrions cholériques dans des « milieux nutritifs additionnés de doses croissantes de « matières colorantes, parmi lesquelles figure aussi la try- « paflavine, aboutit à rendre ces germes résistants jusqu'à « un certain degré contre l'action désinfectante et à obtenir « la croissance des bactéries, même à des concentrations « sensiblement plus fortes que celles qui autrement entra- « vent leur développement. Les vibrions du choléra qui « ont acquis une résistance à l'égard d'une matière colo- « rante sont également résistants envers d'autres matières

« colorantes, mais pas à l'égard des substances bactéri-
« cides du sérum immunisant. »

Ajoutons que la trypaflavine a été employée à la stérilisation bactérienne de la lymphe variolique. Illert, à l'institut d'hygiène de Francfort-sur-le-Mein, démontra que la trypaflavine est apte à détruire les germes étrangers, dans la matière première prise sur la génisse, sans affaiblir la virulence du vaccin. Cet auteur constata que les lymphes vaccinales traitées par la trypaflavine neutre concentrée, étaient privées des germes parasites beaucoup plus vite que les lymphes glycérinées correspondantes. En effet au bout de 48 et même de 24 heures la lymphe primitive est débarrassée de ses germes à condition qu'ils n'existent qu'en quantité moyenne.

La trypaflavine a encore servi au Professeur Shiga à atténuer des bacilles tuberculeux pour la préparation d'un séro-vaccin qui a été introduit dans la pratique au Japon. La race qui a été trouvée résistante à l'égard de la trypaflavine, peut être injectée sans danger aucun dans les veines d'un cobaye à la dose de 1 milligramme de bacilles.

L'action antiseptique de la trypaflavine a été enfin utilisée en Allemagne, pour la conservation des échantillons de sang, destinés à la réaction de Bordet Wassermann. D'après Reichert les sérums sanguins additionnés de trypaflavine dans la proportion de 1 : 15.000 donnent encore la réaction de Wassermann sans altération, 14 jours après leur extraction.

Tels sont les caractères principaux de la trypaflavine. Comme nous venons de le voir, c'est une substance aux propriétés antiseptiques merveilleuses. Mais, du laboratoire où elle se présente comme le médicament idéal, transportée dans le domaine de la pratique et au lit du malade, va-t-elle tenir ses promesses et justifier les espoirs qu'elle avait suscités ?

Thérapeutique

Les propriétés antiseptiques de la trypaflavine ont été utilisées avec succès dans toutes les branches de la pathologie et ses indications sont multiples. Au cours de la Grande Guerre le chirurgien britannique Stowel l'employa pour la première fois comme antiseptique du péritoine et des plaies de toute nature. Depuis elle a continué à donner de bons résultats aux chirurgiens qui l'ont employée dans ce but. Nous avons vu la trypaflavine utilisée avec succès par le Dr Manson, dans le traitement des plaies infectées, phlegmons, panaris, en solution ou mieux sous forme de pommade et alliée à la fuschine et au bleu de méthylène. En Médecine la trypaflavine donnerait des résultats fort intéressants dans le traitement de la colite ulcéreuse, affection rebelle s'il y en a. Crohn et Rosenberg en Amérique, qui l'emploient dans ce cas en lavements, obtiennent la guérison dans 78,5 % des cas ; statistique présentée devant le Congrès de l'American Médical Association ; alors qu'avec les autres traitements, l'amélioration ne s'obtient que dans 40 % des cas. En dermatologie on obtient des résultats excellents contre l'impetigo, la trycophytie, l'eczéma, humide ou croûteux, les pyodermies, l'herpès tonsurant, le chancre mou, avec des solutions de trypaflavine à 0,5 % employées en badigeonnages. En stomatologie et en oto-rhino-laryngologie on l'utilise également avec succès dans les angines, stomatites, otites externes. Les premières injections intra-veineuses de trypaflavine furent faites en Allemagne par Bohland en 1918 et cet auteur mit en évidence l'efficacité et l'innocuité de la méthode. Dès lors l'amino-méthyl-acridine fut employée par voie intra-veineuse dans le traitement des affections les plus diverses contre la grippe et les pyélonéphrites par Bohland, contre les septicémies puerpérales par Salwen, Willisch, Crohn,

Fervens et Leschke ; contre les méningites par Spiess, Urbantschitsch, Fleischmann et Adler ; contre les arthrites par Munk, Meyer ; contre les endocardites par Leschke, Mark et Olesker ; puis contre l'encéphalite épidémique par Buss de Brême. En France la trypaflavine en injections intra-veineuses fut utilisée avec des résultats divers par le Professeur Abrami dans le traitement des endocardites infectieuses. Jaussion et Diot en 1925, dans le service de dermato-vénéréologie du Val-de-Grâce, appliquèrent cette méthode au traitement de la blennorragie. Drudin dans sa thèse rapporte les résultats fort intéressants fournis par ces essais de chimiothérapie antiblennorragique. Quant à l'action de la trypaflavine dans les septicémies puerpérales, nous l'exposerons plus loin après quelques considérations d'ordre général sur cette maladie et nous citerons un certain nombre d'observations plaidant en faveur de cette méthode.

SUR LES MODALITÉS DE L'INFECTION PUERPÉRALE

Après avoir étudié la Trypaflavine et son action en général, nous résumerons brièvement les données actuelles sur les manifestations graves de l'infection puerpérale. Il importe en effet de distinguer nettement les uns des autres certains états morbides assez voisins à première vue, pour qu'un observateur superficiel non averti les range sous l'étiquette commune de septicémies. Or en réalité ils n'ont avec la septicémie proprement dite qu'une vague ressemblance clinique ; et le diagnostic différentiel n'a pas une minime importance comme nous le verrons plus tard à propos du traitement ; en effet la Trypaflavine reste inerte dans certaines modalités de l'infection puerpérale ; dans d'autres au contraire elle s'est révélée comme un médicament digne du plus grand intérêt.

Le Dr Chomé a décrit d'une façon précise ces diverses manifestations graves de l'infection post-partum dans les leçons du jeudi soir à la Clinique Tarnier. Avec lui on peut distinguer :

la septicémie primitive,
la septicémie secondaire,
la septico-pyohémie et la pyohémie,
la septicémie à anaérobies.

Caractères de la septicémie en général.

Qu'elle soit primitive ou secondaire toute septicémie puerpérale a des caractères généraux qu'il importe de

définir du point de vue bactériologique et du point de vue clinique.

1) *Bactériologie de la septicémie.*

D'après Chomé la septicémie est une bactériémie persistante. Cette particularité est l'élément capital du diagnostic. Il n'est pas rare au cours d'une infection puerpérale de constater dans le sang la présence de microbes. Mais un seul examen positif ne doit pas nécessairement entraîner le diagnostic de septicémie. Il existe en effet comme l'a montré le Dr Chomé, des bactériémies transitoires et des bactériémies *intermittentes* à côté des bactériémies persistantes qui caractérisent la septicémie. Transitoires : c'est le cas d'une première hémoculture positive alors que les suivantes sont négatives. Le fait peut être constaté à la suite d'un curettage ; il n'est pas rare alors de trouver des streptocoques dans le sang dans les premières heures qui suivent l'intervention. Mais si l'on a la curiosité de répéter ces examens, on ne trouvera plus que des hémocultures négatives après un premier résultat positif. C'est que les microbes se sont frayés un passage à travers la muqueuse utérine traumatisée et amoindrie par le curettage et se sont répandus dans le sang ; mais leur séjour dans le torrent circulatoire ne sera que de courte durée ; ils seront promptement phagocytés par les leucocytes et après un temps relativement court, on n'en trouvera plus de traces.

Les bactériémies intermittentes sont beaucoup plus rares ; on les constate surtout au cours des formes pyohémiques de l'infection puerpérale, mais seulement après le frisson qui est la caractéristique des pyohémies. Il se produirait à certaines périodes une décharge microbienne dans le sang, d'où frisson et hémoculture positive constatable ; puis les bactéries sont rapidement détruites et éliminées et

l'hémoculture devient négative dans l'intervalle des frissons, jusqu'à la nouvelle poussée où elle sera de nouveau positive.

Il en est tout autrement dans les bactériémies persistantes de la septicémie. Dans cette forme les hémocultures répétées en série sont toujours positives quel que soit le moment où on les pratique. C'est donc que les microbes demeurent et cultivent dans le sang réalisant une véritable infection sanguine, durable. Les germes incriminés dans la production de la septicémie sont nombreux. Le principal et celui qui fut considéré à tort pendant longtemps comme le seul coupable est le streptocoque. Chomé l'a trouvé dans 68,75 % des cas ; après lui viennent le staphylocoque 12,5 %, l'entérocoque 9,37 %, le gonocoque 3,12 %, le perfringens 3,17 %. Les autres statistiques qui ont eté faites dans ce sens sont sensiblement concordantes.

2) *Formes cliniques de la septicémie puerpérale.*

a) *Septicémie primitive.* — Son début est extrêmement précoce ; le surlendemain, le lendemain, le soir même de la délivrance. Un frisson intense en est le plus souvent le signal ; la température s'élève d'emblée à 39 et 40° et se maintient en plateau sans présenter de grandes oscillations comme dans la pyohémie ; le pouls est accéléré, filiforme ; le faciès est pâle et tiré, les lèvres fuligineuses, la langue rôtie ; dans les formes graves on note une cyanose marquée des extrémités et une dyspnée intense, mais inconsciente sans angoisse, avec battements des ailes du nez. Il existe une anémie globulaire intense se chiffrant par une diminution de 2 à 3 millions d'hématies par millimètre cube, anémie dûe au pouvoir hémolytique du streptocoque. Les troubles nerveux sont fréquents ; céphalées, délire, hallucinations auditives et visuelles. En dehors de ce syndrome clinique angoissant, pas de signes locaux. C'est le tableau

d'une grande infection, assez semblable à celui que présentent les thyphiques graves.

b) *Septicémie secondaire.* — Cette forme est plus tardive et survient habituellement du 6e au 8e jour dans la septicémie secondaire précoce, du 10e au 15e jour dans la septicémie secondaire tardive. Elle est précédée d'un stade d'infection localisée endométrite, infection utérine, pyohémie, au lieu d'être d'emblée généralisée comme la septicémie primitive. Mais ce passage d'une infection primitivement locale à une infection générale, ne se fait qu'insensiblement et ce n'est que par une aggravation progressive des symptômes généraux qu'on est amené à penser que les germes infectieux ont franchi les limites de l'endomètre ou du paramètre pour se répandre dans le sang. L'hémoculture qui jusque là avait été négative deviendra positive et le restera. L'état général décline, la courbe thermique s'élève et se maintient en plateau ; un état de frissonnement continuel s'installe plutôt que des frissons vrais ; le pouls s'accélère considérablement et faiblit, le faciès s'altère. Par contre on constate souvent une amélioration ou tout au moins une détente dans les manifestations locales, qui s'effacent peu à peu pour laisser place au syndrôme d'infection sanguine. C'est dans cette forme de septicémie que le Dr Chomé a pu constater des cas d'endocardite malignes, et avec une telle fréquence qu'il les considère comme la règle. Le pronostic est évidemment très sombre ; à plus forte raison quand une endocardite vient se greffer sur le syndrome précité, auquel cas le dénouement fatal est pour ainsi dire constant.

c) *Septico-pyohémie et pyohémie.* — Nous parlons ici de ces deux manifestations de l'infection puerpérale parce que leur symptomatologie peut quelquefois en imposer pour une septicémie et qu'il importe de faire le diagnostic. Sous le nom de pyohémie on décrit la phlé-

bite pelvienne suppurée. Elle succède soit au stade de thrombo-phlébite simple par aggravation progressive de ce premier état morbide, soit à une septicémie généralisée par localisation de l'infection au niveau des gros troncs veineux du petit bassin. Quelle que soit son origine la pyohémie reste une maladie purement locale, comme le montre son étude bactériologique et clinique. Son hémoculture reste en effet presque constamment négative comme l'a montré Chomé. Quelques fois on a constaté une bactériémie, mais intermittente et bien différente de la bactériémie persistante de la septicémie. Dans le domaine clinique nous remarquons que l'état général est beaucoup moins touché au cours d'une pyohémie qu'au cours d'une septicémie. La température de la pyohémie n'a pas dans ses oscillations la régularité de celle de la septicémie. Nous verrons tantôt des plateaux, tantôt des périodes de rémission, tantôt des oscillations de deux ou trois degrés. Les frissons sont d'une grande valeur dans le diagnostic de la pyohémie à condition qu'ils soient tardifs n'apparaissant que vers le 10e jour et répétés. Le pouls est aussi irrégulier que la température, très variable, très instable, sans aucun parallèlisme avec la courbe thermique. Enfin les douleurs dans la région utérine, peu constantes il est vrai sauf dans les phlébites supérieures, sont un bon élément de diagnostic.

La septico-pyohémie est la septicémie secondaire qui complique la pyohémie. Elle a tous les caractères bactériologiques et cliniques de la septicémie secondaire ordinaire que nous avons décrite. Son nom de septico-pyohémie n'est qu'une étiquette et désigne seulement la septicémie secondaire qui succède à cette manifestation particulière de l'infection puerpérale qu'est la pyohémie.

d) *Septicémie à anaérobies.* — Il importe de faire une distinction spéciale pour les septicémies à anaérobies, qui

ont une individualité propre et des caractères typiques. Cette forme est remarquable par la triade symptomatique qu'elle offre d'une façon constante en appoint au diagnostic. Ce sont l'ictère, l'hémoglobinurie et le laquage du sérum. Ces trois symptômes ne sont pas, comme on pourrait le croire, fonction d'une lésion hépatico-biliaire ; ils sont dûs uniquement aux propriétés hémolytiques extrêmement actives des microbes anaérobies en général et du perfringens en particulier. A côté de ces principaux signes, il en existe d'autres de grande valeur, comme l'incoagulabilité du sang mise en évidence par Widal et que Chomé a pu constater depuis ; la courbe thermique présente également une physionomie très spéciale ; la température est souvent peu élevée, n'excédant pas 38° ou même peut rester normale, tandis que le pouls s'accélère à 120 et 140 pulsations. Les septicémies à anaérobies sont rares et leur pronostic est presque fatal.

3) *Etiologie des septicémies*

Les causes incriminées sont multiples. Il suffit sans doute que le streptocoque soit déposé sur la plaie utérine pour que l'infection se déchaîne. La contagion est donc la condition primordiale. Quelques fois en effet une faute d'asepsie de la part de l'accoucheur si minime soit-elle suffit à la provoquer. Dans la première de nos observations nous rapportons un cas de septicémie provoqué par un érysipèle existant dans l'entourage de la nouvelle accouchée. Mais le plus souvent il intervient certains facteurs aptes à favoriser la pullulation du streptocoque au niveau de l'endomètre. On a incriminé avec raison la rupture prématurée des membranes, la longueur du travail et la difficulté de l'accouchement due aux présentations vicieuses ; les lésions traumatiques des parties génitales provoquées

par l'expulsion du fœtus, la rétention de débris placentaires ou de membranes dans l'utérus et enfin la résistance déficitaire de l'organisme de certaines femmes débilitées. Mais combien de fois a-t-on constaté des infections puerpérales suivies de septicémies, alors que toutes les précautions humainement possibles avaient été prises et que rien dans la marche de l'accouchement n'avait pu faire prévoir une telle complication.

Action de la trypaflavine. — En face de ces processus morbides différents quoique issus d'une même infection, et présentant tous un caractère commun d'exceptionnelle gravité, quelle sera l'action de la trypaflavine et devons-nous attendre d'elle un secours efficace ? De l'expérience de ceux qui ont manié ce médicament, il ressort que dans chacune de ces formes de l'infection puerpérale, la trypaflavine se comporte d'une façon différente. En ce qui concerne les septicémies à anaérobies, nous ignorons quelle pourrait être l'influence de ce médicament sur leur évolution. Ces formes en effet sont rares heureusement et nous n'avons pas connaissance de cas de cette sorte traités par la trypaflavine. Il semble que c'est dans les formes septicémiques pures que la trypaflavine donne les meilleurs résultats, à condition qu'elle soit employée assez tôt ; son action restant aléatoire dans les formes mixtes et d'autant moins efficace que l'infection localisée l'emporte davantage sur l'infection générale. Ainsi on obtiendra de bons résultats dans les septicémies primitives, ainsi que dans les septicémies secondaires si le processus infectieux général prédomine. Dans la septico-pyohémie le traitement aboutira à de nombreux échecs et plus encore dans la pyohémie qui elle semble réfractaire au traitement par la trypaflavine. Quelles sont les raisons de cette action curatrice si inégale dans les différents modes de l'infection puerpérale ? Nous avons vu plus haut que le pouvoir bactéricide de l'amino-

méthyl-acridine était considérablement accrû du fait de la présence de sérum sanguin. Or dans les formes septicémiques proprement dites, les germes microbiens sont localisés ou presque dans le sang où ils vivent et cultivent. Ils seront donc vulnérables dans leur totalité à la trypaflavine qui exercera à leur préjudice son action antiseptique dans les conditions optima. Il en serait autrement dans les formes mixtes où les microbes existent non seulement dans le sang où ils peuvent être détruits par l'antiseptique, mais aussi en de nombreux points d'infection localisée. Ces foyers situés généralement au niveau des gros troncs veineux du petit bassin sont comme autant de centres de résistance où les germes infectieux retranchés bravent l'antiseptique et envoient périodiquement dans la circulation de nouvelles colonies microbiennes en remplacement de celles qui ont été détruites. On nous dira sans doute que c'est bien restreindre le champ d'action de la trypaflavine, que de prétendre ne l'employer que dans les formes septicémiques pures ; parce qu'il existe pour ainsi dire toujours un état infectieux local avant ou à côté du syndrome septicémique. Mais il n'en est pas moins vrai qu'en de nombreux cas les signes d'infection localisée passent au second plan et s'effacent même complètement au fur et à mesure que l'état septicémique se développe ; et alors la trypaflavine reprend tous ses droits. Nous ne contestons en effet à celle-ci sa vertu curative qu'autant qu'il existe un état local manifeste et ne se laissant pas éclipser par le syndrome généralisé. Le difficile, évidemment, est de l'apprécier. Mais dans cette affection si rebelle à toutes les ressources de notre thérapeutique, nous ne risquons rien d'avoir recours à la trypaflavine en raison de son innocuité, et souvent après avoir désespéré nous aurons le bonheur de constater que notre intervention aura été utile à notre malade.

Posologie et technique

Les solutions de trypaflavine utilisées pour injections intra-veineuses sont des solution aqueuses au taux de 1/200, 1/100 et 1/50. On doit régler le titre et la quantité des solutions à injecter d'après la fréquence des interventions. Pour des injections tri-hebdomadaires on emploiera la solution au 1/50, pour des injections quotidiennes celle au 1/100. Dans le traitement de la septicémie puerpérale il convient pratiquement de n'employer que la solution la plus concentrée à 1/50 ; c'est elle qui donnera les meilleurs résultats. Les quantités de cette solution à injecter varieront suivant la gravité des cas de 5 à 20 cm^3 soit de 0 gr. 10 à 0 gr. 40 de substance. Nous verrons que dans la première de nos observations, cette quantité a été sensiblement dépassée. On a pu faire en cinq jours 3 injections intra-veineuses de trypaflavine de 0 gr. 50 chacune, et les accidents d'intolérance sont apparus seulement après la troisième injection. Mais la sensibilité au médicament pouvant varier avec chaque sujet dans de notables proportions, il serait préférable de ne pas dépasser pratiquement les trois injections hebdomadaires de 20 cc. de la solution à 1/50. Du reste on ne sera pas obligé d'employer d'emblée cette dose ; dans une infection d'intensité moyenne il sera suffisant de débuter par des injections de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 de trypaflavine, quitte à augmenter progressivement la dose si on n'obtient pas d'amélioration. Mais dans les cas graves, en face d'une infection précoce « shockant » profondément l'organisme, on n'hésitera pas à injecter d'emblée 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de trypaflavine en répétant ces injections tous les deux ou trois jours jusqu'à l'apparition des phénomènes d'intolérance ; des doses moindres resteraient en effet invariablement inopérantes.

L'intervention sera pratiquée avec les précautions d'usage

en matière d'injections intra-veineuses. Pose du garrot, antisepsie de la région ; lorsque l'aiguille aura pénétré dans la veine on aspirera quelques centimètres cubes de sang afin d'effectuer dans la seringue un brassage préliminaire avec la solution de trypaflavine puis on poussera lentement l'injection. Il y a lieu d'insister sur la nécessité d'introduire correctement le liquide dans la veine sans en laisser se diffuser dans les tissus voisins ; toute faute de cette nature entraînant fatalement des incidents désagréables dûs à la causticité du produit.

Accidents

Malgré son innocuité, l'emploi de la trypaflavine n'est pas sans présenter quelques inconvénients qui bien que bénins n'en doivent pas moins être signalés.

Causticité. — Chimiquement neutre et inoffensive à l'égard du sang et des tuniques des vaisseaux, la trypaflavine au contact du tissu conjonctif périvasculaire, donne lieu cependant à des phénomènes de causticité, sensiblement identiques à ceux provoqués par le cyanure de mercure. Toute fuite du liquide hors de la veine si minime soit-elle provoque des nodules inflammatoires douloureux, dont la résorption demande de 10 à 15 jours. Si la quantité de trypaflavine injectée dans le tissu conjonctif périvasculaire au cours d'une intervention incorrect, atteint une certaine importance il y aura même production d'escharres très longues et très difficiles à guérir.

Phénomènes généraux.

Les accidents de cet ordre provoqués par la trypaflavine sont négligeables dans l'immense majorité des cas et n'ont jamais entraîné de conséquences graves. Ils peuvent être immédiats constituant un phénomène de « shock » et appa-

raissant au cours même de l'injection intra-veineuse. Ces accidents se produisent surtout lorsqu'on emploie la solution concentrée à 1/50, mais encore sont-ils inconstants. Quelques secondes après le début de l'injection, le malade éprouve une sensation de brûlure et d'amertume dans la bouche, de constriction de la gorge et de chaleur périnéale. Le faciès se congestionne et le pouls s'accélère. Quelquefois le malade se plaint de vertiges, de palpitations et plus tardivement de nausées avec tendance à la lipothymie mais sans aller jusqu'à la syncope. Ces accidents n'ont qu'une durée éphémère et au bout d'une minute tout rentre dans l'ordre. A côté de ces phénomènes immédiats de shock, il en existe d'autres qui apparaissent tardivement à la suite d'un traitement intensif par la trypaflavine et surtout d'injections quotidiennes. Il s'agit en somme d' « un cumul toxique » dont les principales manifestations sont les nausées, l'irritabilité cardiaque et la coloration jaunâtre de la peau. Nous en avons un exemple dans notre première observation où la malade, à la suite de trois injections consécutives de 0 gr. 50 de trypaflavine, présenta durant quelques jours une teinte jaunâtre assez marquée des conjonctives, des muqueuses et des téguments. Les urines sont constamment colorées en jaune pendant tout le temps que dure l'élimination du médicament et tachent le linge. On se trouvera bien en cours de traitement acridinique, d'assurer l'alcalinité des humeurs de l'organisme, en administrant chaque jour par la voie buccale quelques grammes de bicarbonate de soude.

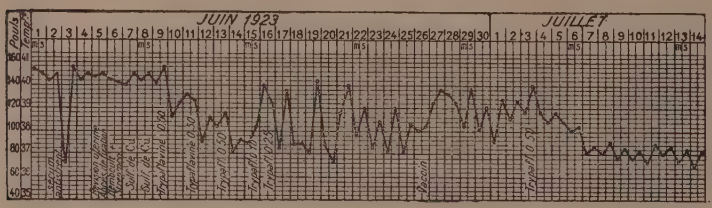
Nous citerons pour mémoire, car dans le traitement de nos grandes malades nous n'aurons pas à les envisager, les phénomènes de photo-sensibilisation connus sous le nom de coup de soleil acridinique. Il s'agit d'un véritable coup de lumière caractérisé par un érythème solaire des parties découvertes et même parfois par une petite éruption

papuleuse sous-vestimentaire, survenant dans les 48 heures consécutives à une injection de ce corps fluorescent qu'est la trypaflavine, et alors que le malade a été exposé durant quelque temps aux rayons du soleil printanier. L'absorption d'un cachet de 0 gr. 25 de résorcine agissant à titre de antiphotocatalyseur, suffit à prévenir et à guérir ces accidents de photo-sensibilisation.

Enfin la trypaflavine possédant un pouvoir tinctorial considérable, laisse sur la peau et le linge des taches jaunes foncées excessivement tenaces. On en aura raison par des nettoyages répétés à l'alcool méthylique acidulé ou à l'essence minérale. Les taches des téguments cèdent facilement à l'action du savon de Richoud.

OBSERVATION I

Cette observation que nous devons à l'obligeance du Dr Ecalle et du Dr Leroy et qui a été recueillie par eux dans leur clientèle, est peut-être la plus intéressante de toutes celles que nous publions, tant l'action curatrice de la trypaflavine y apparaît manifeste. C'est ce beau et incontestable succès qui nous a donné l'idée de rechercher les résultats obtenus par la trypaflavine dans le traitement des septicémies puerpérales et nous avons pu recueillir un certain nombre d'observations qui plaident en faveur de cette méthode.



Mme P..., 20 ans, habitant Paris, est accouchée à terme par une sage-femme le 28 mai 1923 au soir. Présentation en O.I.G.A., durée du travail normal, enfant bien constitué, délivrance une demi-heure après l'accouchement et complète. A noter que des soins furent donnés à la nouvelle accouchée par sa mère qui présentait à ce moment un début d'érysipèle dont le diagnostic ne fut fait que trop tard. Très vite l'accouchée présenta des signes d'infection. Le 29 au soir la température commença à s'élever pour atteindre 39°5 le 30 mai. Le matin du 1er juin, le Dr Leroy est appelé et se trouve en présence d'une femme profondément infectée. La fièvre est de 40°5, le pouls à 120 ; la malade est agitée par des frissons presque continuels ; elle se plaint d'une céphalée violente, la langue est rôtie, les lèvres fuligineuses, les urines rares et foncées. L'examen

du petit bassin révèle l'absence absolue de tous signes locaux. L'utérus présente le volume qu'on doit s'attendre à trouver normalement chez une femme accouchée depuis trois jours ; il n'existe aucun point douloureux dans les culs-de-sacs vaginaux ni dans l'abdomen ; les lochies sont légèrement fétides. En présence de ce syndrome entraînant le diagnostic de septicémie puerpérale primitive, le Dr Leroy pratique une injection de 80 cm³ de sérum antistreptococcique. Le surlendemain 3 juin il se produit une chute verticale de la température qui s'abaisse à 36°5 ; mais pour remonter le soir plus haut que la veille à 40°8. Dès lors la fièvre reste en plateau à cette hauteur et l'état général s'affaiblit progressivement. Le Pr Ecalle est appelé en consultation le 5 juin et procède à une révision de l'utérus. Le curage digital ne ramène aucun débris placentaire et nulle manifestation d'infection locale ne peut être dépistée. L'hémoculture pratiquée à ce moment révèle la présence d'une quantité considérable de streptocoques, poussant très rapidement. Dans la soirée du 5 juin on pratique un abcès de fixation par injection de 2 cm³ d'essence de térébenthine. Les jours suivants aucune modification dans l'allure de l'infection ; la température reste en plateau aux environs de 40°5, malgré deux injections, les 7 et 8 juin, de sulfate de cuivre. Le 9 au soir la situation est désespérée. Il semble qu'une issue fatale est désormais imminente. La fièvre atteint maintenant 40°9 ; le pouls à peine perceptible bat à 140 ; la malade est secouée de frissons continuels ; la dyspnée devient intense avec battements des ailes du nez, sans que l'auscultation permette de révéler la moindre localisation pulmonaire. Le Pr Ecalle est particulièrement frappé par l'état de cyanose présenté par la malade ; les extrémités sont violacées presque noires et froides ; sur les avant-bras se dessinent des taches ecchymotiques couleur lie de vin. L'abcès de fixation reste absolument inerte ; pas la moindre tuméfaction qui puisse faire espérer une réaction salutaire de l'organisme. C'est alors qu'on décide d'employer en dernier ressort la trypaflavine, mais sans illusion et en désespoir de cause tant le dénouement fatal paraît inévitable. Dans le même moment, le Dr Leroy traitait en effet une endocardite infectieuse par injection de trypaflavine, suivant les conseils du Dr Abrami. Dans la soirée du 9 juin il fait donc à cette infectée une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de trypaflavine allemande en poudre dans 20 cm³ d'eau distillée. Les solutions qu'on trouve actuellement dans le commerce toutes préparées n'existaient pas alors. Le lendemain matin 10 juin les Drs Ecalle et Leroy sont rappelés chez leur malade et quel n'est pas leur étonnement devant le tableau qui s'offre à leurs regards. Ils avaient laissé la veille une femme presque agonisante et ils la retrouvent maintenant assise dans son lit, demandant un journal, alors que depuis 8 jours elle restait

indifférente à tout. La température est descendue à 38°5 et surtout les signes généraux se sont considérablement améliorés ; la cyanose, la dyspnée ont disparu, le pouls s'est ralenti et amplifié ; les urines sont plus abondantes. En un mot, métamorphose complète ; la désespérée de la veille semble maintenant presqu'une convalescente. Le lendemain 11 juin l'abcès de fixation commence à manifester sa présence ; une tuméfaction douloureuse apparaît sur la cuisse inoculée à la térébenthine. Comme le soir de ce même jour la température tend à se relever vers 39°5, on pratique à la même dose que précédemment une nouvelle injection de trypaflavine ; et le lendemain 12 juin abaissement de la courbe thermique aux environs de 37°. Le 13, recrudescence de la fièvre qui monte à 38°8 et le Dr Leroy fait une troisième injection de 0 gr. 50 de trypaflavine qui ramène immédiatement la température à 37°. Malheureusement apparaissent sur ces entrefaites quelques signes d'intolérance au médicament. Etat nauséeux et tendance à la lipothymie mais sans aller jusqu'à la syncope ; coloration jaunâtre assez marquée des conjonctives, des muqueuses et des téguments. Cependant l'état général qui s'était modifié du tout au tout dès la première injection de trypaflavine, demeure bon malgré ces légers accidents qui ne tardent pas du reste à s'amender. Le 15 juin l'abcès de fixation étant arrivé à maturité est incisé et donne jour à une quantité appréciable de pus. Puis la température tend de nouveau à s'élever et on fait successivement les 15 et 16 juin deux injections de trypaflavine mais seulement de 0,10 et de 0,25, dans la crainte de provoquer de nouveaux accidents d'intolérance. Malgré ces petites doses, ceux-ci réapparaissent, quoique avec une intensité moindre que précédemment et l'on se trouve dans l'obligation d'abandonner tout au moins temporairement la trypaflavine. Alors commence une période d'une quinzaine de jours pendant laquelle la température présente une courbe capricieuse avec oscillations irrégulières de grande amplitude, variant de 38 à 40 degrés. Malgré tout l'état général de la malade se maintient relativement bon et bien différent de ce qu'il était dans les premiers jours de la maladie avant la première injection de trypaflavine. L'examen clinique ne permet toujours pas de découvrir la moindre localisation de l'infection en quelque point que ce soit. L'abcès de fixation est à peu près cicatrisé vers la fin de cette période. Mais devant la persistance de la fièvre qui n'a pas tendance à céder et craignant de voir l'état général se déprimer, on se décide le 3 juillet à faire une 6e injection de 0 gr. 50 de trypaflavine. Cette fois on ne note aucun signe d'intolérance et cette nouvelle dose porte le coup de grâce à l'infection. En trois jours avec une régularité remarquable, la température descend à la normale pour ne plus remonter, et la malade entre dans une convalescence qui désormais ne sera plus troublée par aucune manifestation morbide.

Il ressort de cette observation certains faits dignes d'intérêt. C'est tout d'abord la contamination de la nouvelle accouchée par l'érysipèle dont souffrait sa mère. Ce mode de contagion a été maintes fois observé et dans le cas présent il ne fait pas de doute. En effet les causes d'infection dûes à l'accouchement nous semblent pouvoir être écartées, tout s'étant passé très normalement et l'utérus étant vide de tout débris placentaire comme l'ont démontré les examens. Du reste la précocité de l'infection dont nous avons vu ici l'histoire, la gravité qu'elle revêtit d'emblée, sont bien la caractéristique de ces contaminations par des streptocoques particulièrement virulents tels que ceux de l'érysipèle.

De plus dans notre observation se trouve confirmée la valeur pronostique de l'abcès de fixation. Durant les six jours qui suivirent l'injection de térébenthine, alors que la malade se débattait entre la vie et la mort, l'abcès demeura absolument inerte. Ce n'est que lorsque le premier et le plus brutal assaut de l'infection eut cédé après l'injection de trypaflavine, qu'il commença à évoluer. Il fut donc le fidèle indicateur du potentiel de résistance de l'organisme et c'est dans ce rôle de témoin que réside son utilité plutôt que dans celui d'agent thérapeutique.

Remarquons encore que l'infection dont nous rapportons ici l'histoire, réalise autant qu'il est possible de le constater, un état septicémique pur. En effet à aucun moment de son évolution il n'a été permis de dépister la moindre manifestation d'infection locale. Et le résultat obtenu chez cette malade étaye notre hypothèse énoncée précédemment, à savoir, que ces formes d'infection presque exclusivement sanguines sont celles qui bénéficient le mieux d'un traitement par la trypaflavine.

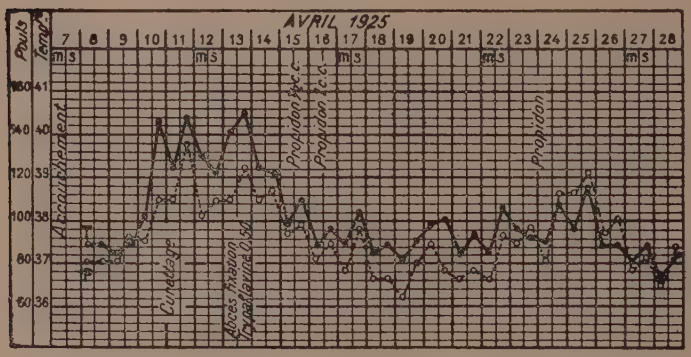
Enfi nous insisterons sur ce fait que seules les doses fortes de médicament paraissent avoir donné des résultats

tangibles. Les injections de 0 gr. 10 et 0 gr. 25 n'amenèrent pas de modifications dans l'allure de l'infection. Par contre celles de 0 gr. 50 provoquèrent avec une grande régularité une sédation manifeste des phénomènes morbides.

Les observations suivantes que nous devons à l'obligeance du Dr Ecalle ont été recueillies dans le service d'isolement de la Maternité de l'Hôpital Beaujon (service du Professeur Funck-Brentano).

OBSERVATION 2

Mme Emma L..., 20 ans. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ni personnels. C'est une femme de constitution robuste qui n'a jamais présenté de maladies sérieuses. Son premier accouchement en 1924 s'est passé de façon normale ; l'enfant, un garçon, est décédé à l'âge de trois mois d'une maladie que la mère ne peut



préciser. La grossesse actuelle a été également normale pendant toute sa durée. Quelques vomissements mais peu importants au cours du deuxième mois ; les mouvements actifs du fœtus sont apparus vers le quatrième mois ; les urines examinées à différentes reprises n'ont jamais contenu ni sucre ni albumine.

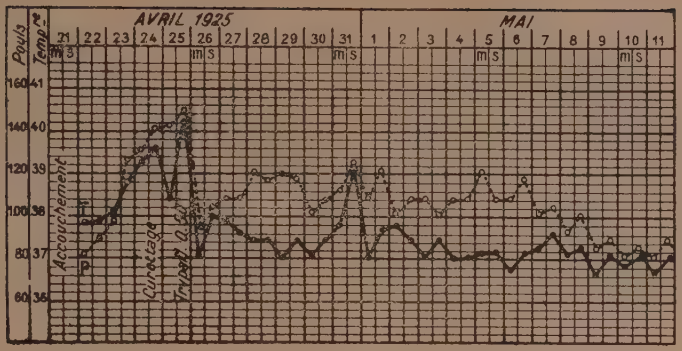
Cette femme entre à la Maternité de l'Hôpital Beaujon dans la soirée du 7 avril 1925, en travail depuis le matin. La grossesse est à terme et les urines sont normales. Les membranes sont rompues déjà depuis plusieurs heures et la dilatation est appréciée aux dimensions d'une petite paume ; présentation d'un siège décomplété mode des fesses. A 22 heures 45 naissance d'un enfant du sexe masculin vivant et bien constitué pesant 3.100 gr. La délivrance s'effectue une demi-heure environ après l'accouchement ; le placenta est jugé complet et pèse 600 gr. La quantité de sang perdu au cours de l'accouchement et de la délivrance est normal. Le 8 et le 9 avril la température de l'accouchée est de 37° et son état est aussi satisfaisant que possible. Dans la nuit du 9 au 10, elle se plaint de céphalée et de frissons. Le 10 au matin, la température est de 38° avec un pouls à 80. Dans l'après-midi les frissons réapparaissent mais beaucoup plus violents et plus fréquents qu'au cours de la nuit, avec rougeur de la face et soif très vive. Le soir la fièvre est de 40°3 et le pouls à 110. Le 11 avril au matin, état stationnaire ; on procède à une révision de l'utérus, qui permet de ramener quelques débris de membranes. Les frissons continuent et le soir la température se maintient à 40°3 tandis que le pouls s'accélère à 130. Le 12 avril pas de modifications ; état général profondément touché, température au-dessus de 39° ; la malade présente le tableau d'une grande infectée. Le 13 la température atteint son acmée, 40°5, avec pouls à 120. On pratique un abcès de fixation par l'injection de 2 cc. d'essence de térébenthine et une injection intraveineuse de 0 gr. 50 de trypaflavine. Le 14 avril on constate une amélioration manifeste dans les symptômes généraux. La courbe thermique s'est abaissée à 39° et le pouls à 105 et surtout la malade paraît beaucoup moins déprimée que la veille. Les frissons sont beaucoup plus rares et la céphalée a disparu. De plus un fait nouveau attire l'attention annonçant une localisation possible de l'infection, quoique l'abcès de fixation à la térébenthine reste absolument inerte. La malade se plaint d'une douleur à la face interne du bras droit, sur le trajet du paquet vasculo-nerveux, au niveau duquel se dessine une certaine rougeur. On applique des pansements humides et on injecte 1/2 cc. de Propidon. Les jours suivants, la courbe thermique accentue sa descente et l'état général s'améliore de plus en plus. La malade a quelques pertes de sang non fétides qui s'arrêtent au bout de trois jours. Les douleurs du bras persistent accompagnées d'œdème et de traînées de lymphangite qui s'étendent jusqu'à l'aisselle. La température locale est élevée, les mouvements du bras excessivement pénibles. L'abcès de fixation pratiqué à la cuisse reste toujours inerte. Après une nouvelle injection de 1 cc. de Propidon la température descend aux environs de 37°. Le 21 avril la douleur du bras devient de plus en plus vive ;

l'inflammation paraît se localiser dans la région tricipitale, l'œdème persiste dans tous le membre. Les jours suivants les signes de localisation se précisent et l'abcès paraît arrivé à maturité ; la température avec grandes oscillations s'est élevée de nouveau à 39°. Le 25 avril l'abcès est incisé et donne jour à une assez grande quantité de pus. Soulagement presque instantané, les douleurs disparaissent, les mouvements deviennent possibles et la température descend à la normale pour ne plus remonter désormais. Pendant une huitaine de jours quelques gouttes de pus s'écoulent par l'incision, puis la plaie se cicatrise peu à peu ; la malade est déjà en pleine convalescence.

De l'examen de la courbe thermique et de la lecture de cette observation, il apparaît combien la trypaflavine semble avoir eu là encore une influence salutaire sur l'évolution de la septicémie. Du jour où a été pratiquée une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de cette substance, on a constaté un amendement manifeste avec chute de la température. Chose curieuse ! la malade qui n'a réagi en aucune façon à l'abcès de fixation à la térébenthine, localise elle-même son infection dans un abcès spontané en un point bien différent de l'organisme au niveau du bras. La recrudescence thermique constatée sur la feuille de température est liée à l'évolution de cet abcès.

OBSERVATION 3

Mme Marguerite E..., 22 ans, employée de commerce, primipare; entre à la Maternité de l'Hôpital Beaujon, le 20 avril 1925, à 17 heures. Elle arrive de chez elle où elle se reposait depuis quelques jours aux approches du terme de sa grossesse. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ni personnels. Elle a été réglée pour la première fois à 12 ans 1/2 ; ses règles ont toujours été régulières et indolores mais abondantes. Aucune maladie sérieuse à retenir dans son passé. Le travail vient de débuter avant l'admission dans le service. A l'arrivée on constate une dilatation de 1 franc, avec intégrité des membranes ; la présentation est en O.I.G.A., enfant vivant, la hauteur de l'utérus de 29 cm. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Le 21 avril, à 7 heures 30, la malade perdant quelques caillots on rompt artificiellement les membranes ; la dilatation est alors d'une petite paume. Température rectale 37°4. A 8 heures 45 la dilatation est complète. A 9 heures 30 accouche-



ment spontané d'un enfant du sexe masculin, débile, pesant 2.510 gr. La délivrance s'effectue 20 minutes après et le placenta pèse 560 gr. Comme on a des doutes sur son intégrité, on pratique une révision manuelle de l'utérus qui ramène effectivement des débris de membranes avec quelques caillots. Une mèche iodée est alors introduite dans la cavité utérine. La quantité de sang perdu au cours de l'accouchement et de la délivrance est normale ; la durée totale du travail a été de 16 heures ; aucune lésion vulvo-périnéale. Le 22 avril la température est le 37°9 ; le 23, apparition de quelques légers frissons et la température monte le soir à 38°9. Dans la nuit les frissons deviennent de plus en plus violents ; la malade est couverte d'une sueur abondante et accuse une soif très vive, la fièvre passe de 39°3 le matin du 24 à 39°6 le soir avec un pouls à 125. Une nouvelle révision de l'utérus permet de découvrir un reliquat de débris placentaires qu'on ne peut extraire à la main. Un curettage ramène des débris de membranes, puis une mèche crésotée est introduite dans l'utérus. Le 24 avril au matin la température a fléchi à 38° ; par contre le pouls demeure aux environs de 130 et l'état de la malade ne semble nullement amélioré. Le soir une aggravation nette est enregistrée. La température fait un bond à 40°2 et le pouls franchement mauvais atteint 145 pulsations. La malade est très abattue ; elle se plaint de céphalée violente ; les frissons sont moindres que la veille et l'avant-veille ; la langue est rôtie, les lèvres sèches et fuligineuses ; aucune sensibilité abdominale. Devant la gravité de la situation, on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de trypaflavine. La nuit qui suit l'injection est meilleure pour la malade que les précédentes. Le lendemain matin 26 avril chûte verticale de la courbe thermique qui s'abaisse à 37° et chose importante le pouls cette fois a suivi et bat à 90. La malade est considérablement améliorée ; les frissons et les

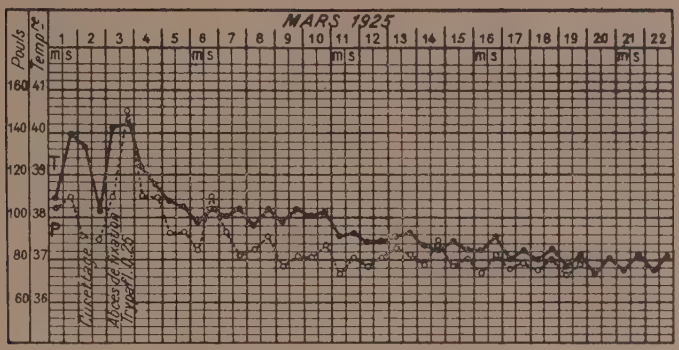
maux de tête ont disparu. Le soir une légère recrudescence de la température la ramène à 38, puis elle redescend progressivement à la normale. Quatre jours après le 30 avril la malade se plaint d'une légère douleur au sein droit. L'examen permet de découvrir une zone empatée, douloureuse. Le 31 la température s'élève encore et atteint 39° le soir. Les douleurs du sein droit augmentent ; la peau rougit et autour de la zone indurée rayonnent des traînées de lymphangite. Le 1er juin l'incision de l'abcès donne issue à une quantité appréciable de pus. La fièvre tombe aussitôt et l'apyrexie se maintiendra désormais. Durant quelques jours du pus s'écoule par l'incision de l'abcès, puis la plaie se cicatrise, la malade est définitivement guérie.

Sur cette observation la chute de la température et du pouls est véritablement impressionnante. Sans doute cette malade n'était pas aussi gravement atteinte que celle dont nous avons rapporté l'histoire dans notre première observation ; néanmoins la situation ne laissait pas que de devenir inquiétante devant l'ascension progressive de la température et surtout devant l'accélération du pouls qui atteignit jusqu'à 150 pulsations.

La nouvelle poussée thermique enregistrée quelques jours après la deffervescence est uniquement liée à l'évolution de l'abcès du sein ; elle cède en effet promptement à l'ouverture du foyer et au drainage de la cavité.

OBSERVATION 4

Mme Lucie L..., 30 ans, 3me pare, est admise à l'isolement de la Maternité de l'Hôpital Beaujon le 1er mars 1925. Dans les antécédents de cette femme rien d'important à signaler. Elle a eu deux accouchements antérieurs normaux et ses enfants qui ont 4 et 2 ans sont bien portants. Sa grossesse actuelle a été normale pendant toute sa durée. Le 25 février cette femme a accouché spontanément chez elle d'un enfant du sexe féminin vivant et bien constitué. La délivrance s'est faite naturellement 20 minutes après l'accouchement. Apyrexie complète durant les premiers jours qui suivirent, jusqu'au 28 février où le soir la température s'éleva à 38°. Le 1er mars au matin elle atteignit 38°6. C'est alors qu'on transporta la malade à Beaujon. A son entrée à l'isolement elle



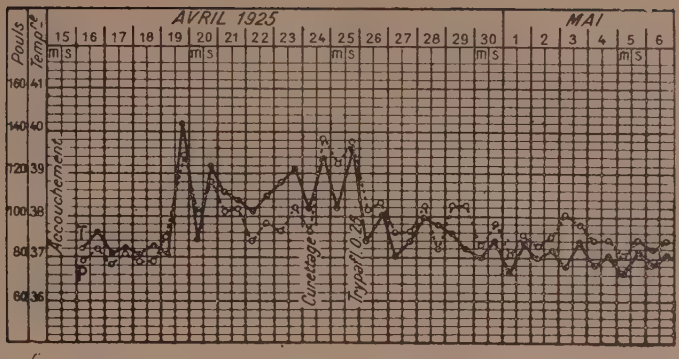
accuse 39°9 avec pouls à 110. Les lochies sont légèrement purulentes; au palper abdominal on trouve une défense musculaire assez marquée du côté gauche ; quelques frissons mais peu violents. Le 2 mars la fièvre est de 39°5. C'est alors qu'une révision manuelle de l'utérus permet de constater la rétention de débris placentaires: Leur extraction nécessite un curettage au cours duquel on retire quelques débris de placenta et de membranes ; pansement intra-utérin avec une mèche crésotée. Le soir de l'intervention la température s'abaisse à 38°. La défense musculaire constatée dans la partie inférieure gauche de l'abdomen est beaucoup moins marquée. Le 3 mars au matin l'état de la malade s'aggrave de nouveau. La température atteint maintenant 40°2 le pouls n'a pas varié et demeure aux environs de 110, les frissons ont repris mais cette fois plus violents et plus répétés ; le faciès tiré, les pommettes rouges, les lèvres et la langue sèche sont bien d'une infectée. Le soir la température reste stationnaire à 40°2, mais le pouls s'est considérablement accéléré pour atteindre 145 ; la malade se plaint de céphalées violentes ; apparition d'herpès labial. On fait un abcès de fixation par injection de 2 cc. d'essence de térébenthine et une injection intra-veineuse de 0 gr. 25 de trypaflavine. Le lendemain matin une amélioration sensible est constatée, la température a fléchi à 39° et le pouls à 105 ; les maux de tête sont moins violents, les frissons ont presque disparu. Le soir l'amélioration persiste ; la température accentue sa descente à 38°8. Le lendemain 5 mars la malade se sent beaucoup soulagée et a pris un tout autre aspect. La température se maintient alors en plateau autour de 38° jusqu'au 10 mars. Mais malgré la persistance de cette légère élévation thermique l'état général de la malade s'améliore de jour en jour. L'abcès de fixation pratiqué le 3 mai en même temps que la trypaflavine n'a pas pris. Les deux premiers jours la malade a accusé une légère douleur au niveau du point de l'injection ; puis cette douleur a

disparu rapidement et aucun phénomène local n'a pu indiquer une réaction quelconque par la suite. Le 9 mai on constate un peu de défense musculaire à droite au palper abdominal ; le toucher révèle un empâtement du cul-de-sac droit. Le 11 mai la température quitte le plateau de 38° pour s'abaisser à 37°5, elle se maintient à ce niveau jusqu'au 17 mai date à laquelle se fait le retour à l'apyrexie. A sa sortie le 25 mai l'état de la malade est aussi satisfaisant que possible. La défense musculaire et l'empâtement du cul-de-sac droit ont disparu.

Nous constatons encore dans cette observation une amélioration manifeste coïncidant avec l'injection de trypaflavie. Le curettage tout en ramenant des débris placentaires a été impuissant à entraver l'infection ; immédiatement après l'intervention s'est produit un mieux fugace, mais la température s'éleva ensuite plus haut que jamais avec aggravation des symptômes généraux. Il est à remarquer que malgré l'évolution favorable de la maladie, l'abcès de fixation n'a rien donné dans l'observation que nous rapportons. A aucun moment en effet il n'a été permis de constater la moindre réaction de l'organisme vis-à-vis de la térébenthine. Il semble donc qu'on ne doit pas accorder un crédit illimité à l'abcès de fixation, quant à sa valeur pronostique, et dans le cas présent il est indéniable qu'elle ait été mise en défaut.

OBSERVATION 5

Mme Yvonne C..., 20 ans, charbonnière, primipare, entre à la Maternité de l'Hôpital Beaujon le 15 avril 1925. Dans ses antécédents on ne note rien de spécial. Ses parents sont vivants et bien portants, un frère également bien portant. Elle a marché à 1 an, a été réglée pour la première fois à 13 ans et toujours depuis régulièrement. Les dernières règles datent du 14 juillet 1924. Quelques vomissements mais peu importants au début du deuxième mois de la grossesse ; les mouvements actifs du fœtus sont apparus au cours du cinquième mois ; les urines n'ont jamais contenu ni sucre ni albumine. Lorsque cette femme entre à la Maternité, sa grossesse est à terme et le travail est commencé depuis plusieurs heures.



A l'examen pratiqué le 15 avril à 23 heures, on constate que l'utérus mesure 33 cm. ; les mouvements du fœtus sont perceptibles, les bruits du cœur fœtal normaux. Au toucher on reconnaît que la dilatation est complète et les membranes rompues, la présentation est en O.I.G.A. La température est de 37° ; les urines sont normales. A 23 heures accouchement spontané d'un enfant du sexe masculin vivant et bien constitué pesant 3160 gr. L'expulsion du placenta se fait naturellement à 24 heures ; l'organe paraît complet et pèse 515 gr. La quantité de sang perdu au cours de l'accouchement et de la délivrance est normale ; la durée de la période d'expulsion a été de 30 minutes.

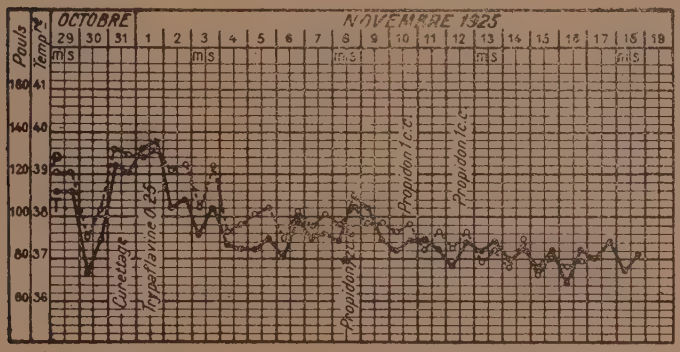
Durant les premiers jours qui suivent l'accouchement l'état de la malade est aussi satisfaisant que possible. La température est de 37° et le pouls aux environs de 80. Subitement le quatrième jour après l'accouchement, le 19 avril, au soir, la nouvelle accouchée est prise de frissons, de céphalée et la température d'un bond monte à 40°2 et le pouls à 120 pulsations. La nuit est mauvaise, la malade ne peut reposer et s'agite constamment. Le 20 avril la température retombe à 37° aussi soudainement qu'elle était montée la veille au soir à 40°2 ; le pouls suit à 95. Dans la soirée du même jour, nouveaux frissons avec sensation de battement dans la tête dont se plaint beaucoup la malade ; la température remonte à 39 et le pouls à 115 ; il n'y a pas de douleurs abdominales ni de défense musculaire. Les 21 et 22 avril légère rémission. La courbe thermique ne décrit plus de grandes oscillations, elle s'abaisse doucement et progressivement jusqu'à 38° ; les frissons ont beaucoup diminué, par contre la céphalée persiste et fatigue beaucoup la malade qui ne peut dormir. Le 22 avril dans la soirée apparition d'herpès labial acompagné d'une nouvelle élévation de température. Le 23 au soir elle atteint de nouveau 39° et le pouls 115 ; les urines sont rares et

très colorées ; les frissons redeviennent plus intenses et plus fréquents. Le 24 avril après une révision manuelle de l'utérus, on décide de faire une curettage. On se trouve en présence d'un utérus gros, mou, se contractant mal, avec un col perméable. La curette ramène des débris de caduque. Une piqûre d'ergotine est nécessaire pour réveiller les contractions utérines et arrêter l'hémorragie qui se produit assez abondante. La cavité utérine est tamponnée à l'aide d'une mèche créosotée. Le soir la malade est prise d'un frisson plus violent encore que d'habitude ; l'herpès labial est devenu très abondant, la langue est sèche et rôtie ; la température accuse 39°, mais le pouls s'est considérablement accéléré et atteint 135 pulsations, le maximum depuis le début de la maladie. Puis les oscillations thermiques recommencent. Le 25 avril, fièvre à 38° le matin et pouls à 115-120 ; toujours absence de signes abdominaux ou autres localisations. Le soir de ce même jour la température s'élève à 39°4, en hausse sur la veille au soir, et le pouls demeure à 125. L'état général de la malade semble décliner. C'est alors qu'on décide d'employer la trypaflavine. Une injection intra-veineuse de 0 gr. 25 de cette substance est faite à la malade ; et le lendemain matin on peut constater une chute brutale de la température à 37°4 avec amendement de tous les signes généraux. Dans la soirée la fièvre dessine un petit clocher à 38° mais revient le lendemain matin à 37. Le 27 avril léger retour offensif de l'infection qui élève de nouveau la courbe thermique aux environs de 38° ; puis en deux jours de descente progressive se fait le retour à l'apyrexie. A son départ de l'isolement le 5 mai la malade est définitivement guérie.

Dans cette observation comme dans la précédente, le curettage ne semble pas avoir eu une grande action sur l'évolution de l'infection. Malgré l'extraction de débris de caduque, on ne constate aucune amélioration ; bien plus c'est après l'intervention que la courbe du pouls atteint son acmée à 135 pulsations et que la température commence à décrire des oscillations progressivement croissantes. Par contre il est saisissant de constater le lendemain de l'injection intra-veineuse de trypaflavine, employée à dose moyenne, puisqu'il a suffi de 0 gr. 25 seulement, une chute très nette de la courbe thermique et du pouls avec atténuation progressive des phénomènes morbides.

OBSERVATION 6

Mme Renée L..., 27 ans, primipare, entre dans le service d'isolement de la Maternité de l'Hôpital Beaujon le 29 octobre 1925. Elle a été accouchée chez elle le 26 octobre. Rien de particulier à signaler dans ses antécédents ; la grossesse a été normale pendant toute sa durée, l'accouchement eut lieu à terme et se fit naturellement ; délivrance naturelle, enfant normal. Le nouvelle accouchée aurait commencé à faire de la température le surlendemain de son accouchement ; le 28 octobre dans la soirée elle aurait eu 40° de fièvre, d'après les renseignements qui sont donnés. Elle ne serait pas allée à la selle depuis cinq jours. Au moment de son arrivée dans le service, sa température est de 38°6 avec un pouls à 120. La malade a des crises nerveuses épileptiformes qui font penser à une intoxication alcoolique. Pas de douleurs abdominales



ni de signes de localisation para-utérine. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Dans la nuit qui suit l'arrivée à la Maternité, les crises nerveuses se calment progressivement mais la malade reste très abattue et prostrée. Le 30 octobre au matin la température est descendue à 36°6, le soir à 37°4, puis le matin du 31 remonte à 39°. Une révision manuelle détermine un curettage qui ramène quelques débris de membranes ; tamponnement de l'utérus à l'aide d'une mèche créosotée, le soir la température reste stationnaire. Les crises nerveuses ont complètement disparu ; mais la malade reste prostrée. Le 1er novembre aggravation ; la température accuse 39°6 le matin et 39°8 le soir, avec pouls aux environs de 130 ; la malade a l'aspect d'une infectée, les frissons sont très légers et peu fréquents mais céphalés, langue sèche et soif très

vive ; toujours pas de signes de localisation de l'infection. Une injection intra-veineuse de 0 gr. 25 de trypaflavine est alors faite à la malade. Le lendemain matin 2 novembre, la température est descendue à 38°2, le pouls reste encore fréquent mais moins que la veille à 120. La malade se sent beaucoup soulagée ; les maux de tête ont presque disparu. Le soir la fièvre est de 38°4, donc ascension de beaucoup moins élevée que celle qu'on avait pû constater les soirs précédents. Le 3 novembre l'amélioration s'accentue, température 37°4 le matin et le soir 38°2. La malade est beaucoup moins prostrée et s'intéresse maintenant à ce qui passe autour d'elle. Le 4 novembre la fièvre diminue encore et la courbe tombe à la normale 37 matin et soir, tandis que le pouls effectue une chute verticale de 120 à 90. Jusqu'au 6 novembre la température demeure aux environs de 37° et l'état général de la malade s'améliore de plus en plus. A ce moment le toucher permet de reconnaître un utérus toujours gros et flasque ; les lochies sont très abondantes mais non fétides. Injection de 1/2 cc. d'hypophyse, piqûre renouvelée le lendemain. Le 8 novembre quoique l'état général demeure toujours bon, on constate une nouvelle ascension de la température à 38°6 avec pouls à 100, injection de 1/2 cc. de Propidon. La température redescend bientôt mais pas jusqu'à la normale et on assistera à de nouvelles petites poussées infectieuses qui s'atténueront peu à peu sous l'influence du Propidon dont on fait plusieurs injections répétées. Lorsque la malade quitte le service le 5 décembre, son état est aussi satisfaisant que possible.

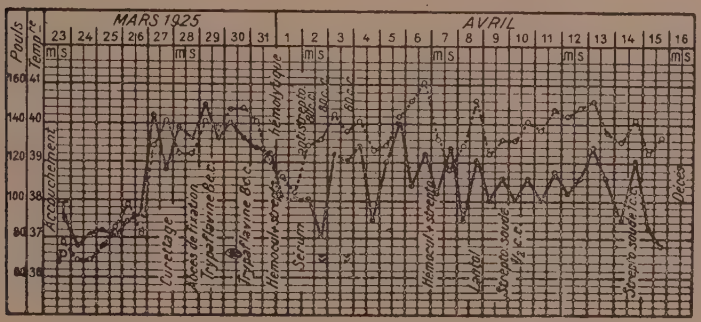
L'action de la trypaflavine apparaît encore efficace dans cette observation. A partir du jour de l'injection, on constate une défervescence de la température avec amendement de tous les symptômes généraux. Les petites poussées infectieuses enregistrées par la suite ne présentèrent aucune gravité ; elles ne nécessitèrent pas de nouvelles injections de trypaflavine et furent facilement maîtrisées par le Propidon.

***

A ces cas heureux favorables à la trypaflavine, nous opposerons maintenant d'autres observations dans lesquelles cette substance s'est montrée impuissante à empêcher l'issue fatale. De même que les précédentes elles ont été recueillies à la Maternité de l'Hôpital Beaujon.

OBSERVATION 7

Mme Céline T..., 36 ans, primipare. Dans ses antécédents on note que son père est mort à 42 ans d'une pleurésie ; sa mère est bien portante de même que ses cinq collatéraux. Elle a marché à 1 an, a été réglée pour la première fois à 14 ans et toujours bien depuis. Dans ses antécédents pathologiques aucune maladie sérieuse à signaler. Les dernières règles datent du 14 juillet 1924 et l'évolution de la grossesse semble avoir été normale ; les mouvements actifs du fœtus sont apparus vers le quatrième mois. Cette femme n'a jamais consulté ni fait analyser ses urines au cours de sa grossesse.



Le 19 mars 1925, au septième mois de sa grossesse, Mme T..., fait chez elle une crise d'éclampsie qui nécessite d'urgence son transport à Beaujon. A son arrivée dans le service, la tension artérielle est de 20-11, pas de température, les urines sont fortement albumineuses. Quelques minutes après son entrée la malade fait une crise d'éclampsie extrêmement violente à 20 heures. A 20 heures 10, nouvelle crise ; on fait une saignée de 500 gr. suivie d'un lavement de chloral. Une troisième crise convulsive survient à 21 heures ; nouvelle saignée de 400 gr. et injection de 1 cc. de morphine. Malgré les deux saignées la tension s'élève à 23-14. A 22 heures 10 survient la quatrième et dernière crise, moins violente et plus courte que les précédentes. Pendant le reste de la nuit la malade demeure inerte et prostrée. Le 20 mars au matin la tension est de 21-11, la température 37°5 et le pouls à 100. Dans la journée, administration d'un lavage d'intestin de 10 litres et d'un lavement de chloral. A 16 h. 30 le pouls est à 105, la tention de 19-10, la malade reste prostrée ; l'analyse d'urine révèle 13 gr. d'albumine. La nuit suivante est relativement bonne. Le 21 mars, température 36°9,

pouls 96 ; la quantité d'urine des 24 heures est de 450 gr., albumine 3 gr. On fait une nouvelle saignée de 350 gr. Le 22 mars état stationnaire ; 3 gr. d'albumine. Le 23 mars à 3 heures du matin, accouchement spontané d'un enfant du sexe féminin pesant 1480 gr. La délivrance se fait naturellement une demi-heure après l'accouchement. Le placenta semble complet et pèse 280 gr., mais montre une caduque notablement épaissie. A 11 heures ce même jour la tension est de 21-14, la température de 37°5. Les 24 et 25 mars rien de particulier à signaler ; la tension est de 20-19, les urines contiennes 2 gr. d'albumine. Le 26 mars la température tend légèrement à s'élever de même que le pouls qui atteint 100, mais sans modification de l'état général. Dans la nuit du 26 au 27 mars apparition de frissons violents et répétés ; le matin du 27 le thermomètre accuse 40° tandis que le pouls a bondi à 130. Les frissons se répètent dans la journée à intervalles plus ou moins rapprochés. Dans la soirée une révision manuelle de l'utérus permet de constater la rétention de débris placentaires qui nécessitent un curettage suivi d'une injection intra-utérine iodée ; tamponnement à l'aide d'une mèche iodoformée et application de glace sur le ventre. Le soir la température fléchit à 39° mais le pouls s'accélère à 140. L'examen des urines révèlent quelques rares leucocytes et pas de coli-bacilles. Le 28 mars la fièvre remonte aux environs de 40° ; les frissons existent toujours mais moins fréquents et moins intenses, en même temps qu'apparaît une diarrhée verte fétide ; les symptômes généraux s'aggravent sensiblement ; la malade est très prostrée, abattue et indifférente à tout ; son faciès est tiré, ses lèvres sèches et fuligineuses ; la respiration devient difficile ; on note 40 respirations à la minute ; le pouls est à 120, la tension de 14-7. L'auscultation permet de constater quelques râles fins à la base du poumon gauche ; le ventre est sensible uniformément et légèrement ballonné ; on pratique un abcès de fixation par injection de 2 cc. d'essence de térébenthine. Le 29 mars l'aggravation ne fait que s'accentuer. Le matin de ce jour la fièvre est de 40°4 et le pouls aux environs de 140. On fait une injection intra-veineuse de 8 cc. de trypaflavine. Dans la soirée la température fléchit légèrement à 39°5, mais sans modification de l'état général, le pouls au contraire s'accélère à 148. Le 30 mars malgré une nouvelle ascension thermique au-dessus de 40°, la malade semble plus calme. Elle toussote et reste dyspnéique (40 respirations à la minute) tension de 13-5. Le ventre est moins douloureux et moins ballonné que précédemment. L'abcès de fixation semble vouloir évoluer ; on note une tuméfaction douloureuse au point inoculé. Le 31 mars, l'état général demeure à peu près stationnaire ; la fièvre est de 39°5 avec pouls à 120 ; la malade a une épistaxie assez abondante, l'hémoculture pratiquée à ce moment est positive et révèle dans le sang des streptocoques hémo-

lytiques en abondance. La malade tousse toujours et présente une dyspnée assez irrégulière, le foyer congestif constaté à la base du poumon gauche a disparu, par contre on en trouve un autre à la base droite ; la tension est de 13-7 ; l'abcès de fixation se collecte, incontinence d'urines. Ce même jour on fait une seconde injection de 8 cc. de trypaflavine. Le 1er avril au matin la température est tombée à 38° et le pouls à 110 ; il semble y avoir une nette amélioration ; le soir la fièvre se maintient à ce niveau; injection de 80 cc. de sérum antistreptococcique. Le 2 avril au matin la courbe thermique demeure aux environs de 38° ; tension 10, 5-6 ; la respiration reste irrégulière avec crises dyspnéiques survenant par intervalles. On fait une deuxième injection de 80 cc. de sérum antistreptococcique. Le soir de ce même jour la température descend à 37° ; néanmoins la malade semble plus fatiguée que les jours précédents ; apparition de hoquets. Le 3 avril nouvelle ascension de la température au-dessus de 39°. A partir de ce jour la courbe thermique décrit de grandes oscillations dont les maxima se trouvent tantôt le matin, tantôt le soir. Le 4 avril la malade est très abattue, complètement indifférente à ce qui se passe autour d'elle. La respiration est très superficielle et par moment à peine perceptible. Tension 11-9. Le 5 avril la fièvre s'élève en clocher à 40° et le pouls atteint son acmée à 160 pulsations. Le 6, réapparition des frissons qui se succèdent très violents à intervalles réguliers. L'état général demeure stationnaire. Une nouvelle hémoculture pratiquée à ce moment est toujours positive au streptocoque hémolytique. Le 7 avril la malade donne une meilleure impression ; son faciès est plus calme et plus reposé ; la prostration est moindre mais la dyspnée toujours vive. Le ventre est souple, indolore, mais un peu ballonné ; les lochies sont fétides. L'auscultation révèle de nombreux râles accompagnés de souffle dans les deux poumons. La rate est percutable et semble notablement augmentée de volume. Le 8 avril, on constate un nouveau fléchissement de l'état général ; la prostration réapparaît et la dyspnée s'intensifie, la température continue à osciller et le pouls se maintient très fréquent au-dessus de 130, ayant tendance à faiblir ; de nombreux râles remplissent les deux poumons. On constate un empâtement douloureux au niveau des deux épiphyses du cubitus droit ; incontinence d'urines, lochies très fétides. On fait une injection de Lantol. Le 9 avril on s'aperçoit que la malade commence une conjonctivite de l'œil droit, en même temps que se dessine une éruption sérique et qu'apparaissent des escharres talonnières. L'état général décline rapidement ; la température augmente mais le pouls reste stationnaire aux environs de 130, ayant même tendance à accentuer sa discordance avec la courbe thermique. Le 11 avril une ophtalmie purulente droite est constituée ; apparition d'une diarrhée abondante.

Le 12, on constate que la tuméfaction des épiphyses cubitales s'est accrûe, la peau commence à rougir. La malade est de plus en plus abattue, elle répond à peine aux questions qu'on lui pose. Les 13, 14, 15 la température continue à osciller, le pouls est un peu moins fréquent mais de plus en plus faible ; finalement le 16 avril se produit l'exitus lactalis prévu depuis quelques jours.

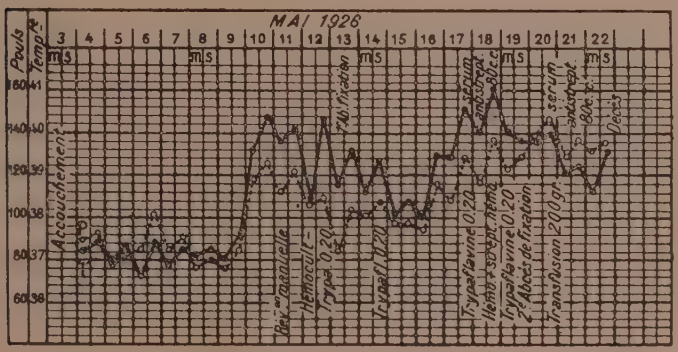
Autopsie. — On constate que les poumons sont très œdématiés laissant suinter à la coupe une sérosité mousseuse et rougeâtre. On note de nombreux foyers de congestion et de broncho-pneumonie à la base gauche et une pleurésie purulente droite peu abondante ; nombreuses adhérences pleurales bilatérales. Le cœur est mou et flasque, couleur feuille morte, la rate est grosse et fortement congestionnée. Foie muscade, semé d'un fin piqueté rougeâtre : reins normaux. L'utérus est gros et rempli d'un magma purulent et rougeâtre, un peu grumeleux au niveau du fond. La trompe droite contient également une assez grande quantité de pus.

Cette observation nous offre le tableau typique d'une pyohémie. Nous voyons l'infection issue de l'utérus se greffer successivement en divers points de l'organisme et y constituer des foyers de suppuration : dans les poumons, dans la plèvre, au niveau des épiphyses cubitales droites. Quant à l'ophtalmie purulente survenue en dernier lieu, il est plausible d'en rechercher la cause dans un contage direct manuel, plutôt que dans une localisation de l'infection sanguine.

Chez cette malade la trypaflavine n'a pas donné de résultats appréciables, ce qui étayerait notre opinion émise précédemment, à savoir que cette substance agit mal dans les formes pyohémiques de l'infection puerpérale. Cependant à l'examen de la feuille de température, on fera cette remarque qu'après les deux injections intra-veineuses de trypaflavine faites à dose assez faible d'ailleurs, il se produit un fléchissement très net des courbes de la température et du pouls. Amélioration toute passagère sans doute et peu durable, mais qui n'en révèle pas moins une certaine action de la trypaflavine sur le processus infectieux.

OBSERVATION 8

Mme Marceline F..., 23 ans, 2 pare. Rien à signaler dans ses antécédents. Les dernières règles datent du 2 août 1925 et la grossesse semble avoir été normale pendant toute sa durée. Cette femme entre en travail, à la Maternité Beaujon le 3 mai 1926. A son arrivée, on constate une présentation en O.I.G.A., enfant vivant. La dilatation est d'une petite paume et les membranes sont intactes. A 22 heures 45 ce même jour, accouchement spontané d'un enfant du sexe masculin, bien constitué, pesant 3700 gr. ; la délivrance s'effectue naturellement vingt minutes après l'accouchement, le placenta semble complet, très volumineux il pèse 750 gr. Durant les six premiers jours qui suivent l'accouchement, l'état de Mme F..., est aussi satisfaisant que possible ; la température et le pouls sont normaux. Le 9 mai dans la soirée, apparition brutale de frissons qui se succèdent sans interruption pendant toute la nuit. Le 10 au



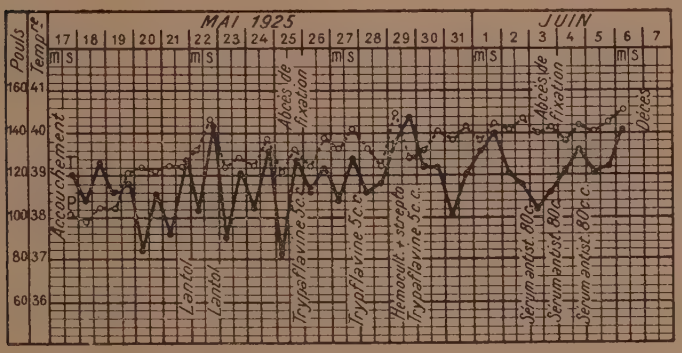
matin la température est de 39°6 avec pouls à 125 ; le ventre est sensible sur toute son étendue avec légère contracture musculaire. Le 11 mai la température se maintient à 40° ; une révision manuelle de l'utérus fait découvrir la rétention de débris placentaires adhérents au fond de l'utérus ; on les détache avec assez de difficulté par le curage digital. L'utérus mou et volumineux, se contractant mal, saigne abondamment ; on tamponne la cavité utérine à l'aide d'une mèche créosotée ; piqûre d'ergotine. Le soir comme on retire la mèche, il se produit une nouvelle hémorragie qui nécessite un second tamponnement. Le 12 au matin la température fléchit à 38°5 ; persistance de quelques frissons ; l'hémoculture est négative,

l'abdomen toujours douloureux. Le soir comme la température s'élève de nouveau à 40°4, on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 20 de trypaflavine. Le lendemain matin, 13 mai, fièvre à 38°6, le pouls diminue de fréquence à 85, mais sans grande modification de l'état général qui est celui d'une grande infectée ; injection de 2 cc. d'essence de térébenthine, afin de constituer un abcès de fixation. Le 2, injections de trypaflavine, 0 gr. 20. Le 15 mai, fléchissement de la courbe thermique qui s'abaisse à 38° avec pouls à 80. Cette amélioration passagère se maintient pendant 24 heures puis l'infection semble subir un coup de fouet. Les frissons reprennent intenses, la respiration devient fréquente et saccadée, la malade s'agite sans cesse ; aucune réaction au niveau de l'injection de térébenthine ; la température atteint 39°6 le 16 mai et continue à s'élever graduellement. Le 17, elle est à 40°6, le 18, à 41°. Une troisième injection de trypaflavine a été faite sans résultat. L'hémoculture est cette fois positive au streptocoque hémolytique. L'état général décline de plus en plus, le pouls commence à faiblir ; injection de 80 cc. de sérum anti-streptococcique et nouvel abcès de fixation. Le 20 mai en dernier ressort on tente une une transfusion du sang de 200 gr. mais sans grand résultat ; une deuxième injection de 80 cc. de sérum antistreptococcique reste également inopérante et le 22 mai la malade succombe.

Si l'on examine la courbe de température, on constate que seules les deux premières injections de trypaflavine et principalement la seconde, semble avoir eu une certaine influence sur l'infection. On observe en effet une détente de la fièvre consécutive à ces deux intra-veineuses ; après les deux dernières il n'est possible de relever aucune modification des courbes thermiques et du pouls, ni de l'état général qui ne fait au contraire que s'aggraver. Dans le cas présent les deux abcès de fixation n'ont donné absolument aucune réaction.

OBSERVATION 9

Mme Julie L..., 31 ans, 2e pare. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Elle a été réglée pour la première fois à 15 ans et toujours depuis régulièrement. Pas de maladies sérieuses avant le mois de février 1925 ; à cette époque Mme L... fit une bronchite qui la maintint au lit pendant 15 jours et dont elle ne s'est jamais complètement remise depuis. Elle commença en effet à maigrir, à tousser et à cracher, eut fréquemment des frissons et des sueurs nocturnes et une douleur au niveau de la fosse sous-épineuse droite. Son premier accouchement eut lieu au début de 1924, après 8 mois 1/2 de grossesse ; l'enfant un garçon est actuellement vivant et bien portant. Mme L... fit un peu de température dans les jours qui suivirent son accouchement. Grossesse actuelle : Les dernières règles datent de septembre 1924 et la grossesse fut normale ; les mouvements actifs du fœtus apparurent vers le quatrième mois.



Pendant son transport à la Maternité Beaujon, Mme L... accouche dans l'ambulance le 17 mai 1925, à 17 heures 35, d'un enfant du sexe féminin bien constitué du poids de 2700 gr. La délivrance se fait spontanément à l'arrivée de la malade dans le service ; le placenta semble complet et pèse 530 gr. Mme L..., aurait fait un peu de fièvre depuis l'avant-veille, mais la température n'a pas été prise. Le soir de l'accouchement, la température s'élève à 39° avec pouls à 100. A l'auscultation on trouve de la submatité du sommet droit avec renforcement des vibrations thoraciques, une respiration rude et soufflante avec quelques râles fins. Jusqu'au 20 mai la température se maintient aux environs de 39°, accompagnée de quelques frissons et de sensibilité abdominale avec contracture musculaire ;

l'examen des crachats est négatif. Le 20 mai, la température descend le matin à 37° mais remonte le soir aussi haut que précédemment, le pouls a continué à s'accélérer progressivement pour atteindre ce jour 120. Le 21 mai fièvre 39°4 ; au cours d'une révision manuelle, on trouve un col très perméable, un utérus gros et mou et on retire quelques caillots extrêmement fétides. Un curettage permet l'extirpation de nombreux débris placentaires fétides : pansement intra-utérin à l'aide d'une mèche iodoformée créosotée ; glace sur le ventre et injection de Lantol. Les jours suivants la fièvre décrit de grandes oscillations d'un ou deux degrés, et le pouls s'accélère de plus en plus. Le 23 mai, deuxième injection de Lantol ; lavage intra-utérin au Dakin, mèche créosotée. La malade refuse de se laisser faire une injection intra-veineuse de trypaflavine. La température continue à osciller et le pouls se maintient au-dessus de 120. Le 25 mai, on réussit à vaincre les répugnances de la malade et on fait une injection de 5 cc. de trypaflavine suivie d'un abcès de fixation On ne note consécutivement aucune modification dans l'allure de la maladie ; la température reste à 39°. Le 27, nouvelle injection de trypaflavine sans résultats appréciables. Le 29 mai, la fièvre décrit un clocher à 40°2 avec pouls à 150 ; l'hémoculture est positive au streptocoque ; on fait une troisième injection de 5 cc. de trypaflavine. Le lendemain 30 mai, la température est à 39°, le surlendemain à 38°, mais sans amélioration de l'état général et avec un pouls toujours aussi fréquent aux environs de 140. Le 1er juin la fièvre remonte à 40° et la malade s'affaiblit sensiblement ; ce jour on note une éruption streptococcique. Les 2, 3, et 4 juin injection quotidienne de 80 cc. de sérum antistreptococcique. Le premier abcès de fixation n'ayant rien donner, on en fait un second le 3 juin. La température affecte alors une allure très irrégulière, le pouls est toujours très accéléré à 140 et devient franchement mauvais ; l'état général décline de plus en plus. Le 6 juin au matin, on observe un clocher à 40° et le pouls devient incomptable ; la malade décède dans la soirée.

Dans cette observation, la trypaflavine n'a pû être employée dès qu'on l'aurait voulu, la malade ayant d'abord refusé les intra-veineuses. Et par la suite ce fut à dose faible qu'on utilisa cette substance, 5 cc. pour chaque injection, et sans résultat, car on ne peut considérer comme amélioration la rémission thermique qui suivit la 3e injection de trypaflavine, le pouls ne s'étant pas modifié non plus que l'état général.

CONCLUSIONS

A la fin de cet exposé des caractères principaux de la Trypaflavine et après avoir cité les quelques observations que nous avons pû recueillir, nous dégagerons les constatations suivantes :

1° Les dérivés acridiniques en général et la Trypaflavine en particulier sont des substances éminemment bactéricides et peuvent être rangés parmi les plus puissants antiseptiques connus, propriétés démontrées au laboratoire « in vitro et in vivo ».

2° Ces produits n'ont qu'une toxicité réduite. Complètement inoffensifs à l'égard des tissus, ils favorisent grandement le processus de cicatrisation. Injectés dans le torrent circulatoire, ils ne provoquent dans l'économie aucune perturbation sérieuse, même employés à dose forte. Les accidents de « shock » ou de « cumul toxique » constatés après leur emploi correct, n'ont en effet jamais entraîné de conséquences graves.

3° Utilisée dans le traitement de l'infection puerpérale en injections intra-veineuses, la Trypaflavine semble donner ses meilleurs résultats dans les formes septicémiques pures, c'est-à-dire dans les septicémies ne comportant que le minimum de localisation infectieuse.

4° Les doses à injecter par voie intra-veineuse varieront suivant la gravité des cas. On considérera comme dose maxima celle de 0 gr. 50 pour une seule injection. Dans les formes de gravité moyenne, des injections de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 seront souvent suffisantes pour obtenir l'amélioration. Dans les cas graves, il ne faudra pas hésiter à employer d'emblée 0 gr. 50 de Trypaflavine, des doses inférieures restant généralement inopérantes. La répétition des injections sera subordonnée à la susceptibilité du sujet et aux réactions particulières de chaque individu. Dans les cas graves, il y a tout intérêt à ne pas trop tarder pour entreprendre le traitement par la Trypaflavine. Les chances de succès seront augmentées par la précocité de l'intervention ; une déchéance trop profonde de l'organisme infecté entraînant presque fatalement l'échec.

5° Le résultat le plus tangible de l'injection intra veineuse de Trypaflavine, consiste en la chute souvent impressionnante des courbes de la température et du pouls. Même dans les cas malheureux cette action est pour ainsi dire presque constante. Après chaque injection du médicament on constate un fléchissement momentané sans doute, mais cependant très net de la courbe thermique, coïncidant avec une diminution du nombre des pulsations.

6° Nous ne prétendons point ériger la Trypaflavine sur un piédestal, ni la poser comme le médicament efficace à coup sûr, dans le traitement de la septicémie puerpérale. Car nous savons que dans certaines circonstances, elle n'a pas donné tout ce qu'on attendait d'elle et que les insuccès ont été nombreux ; l'avenir jugera définitivement de la valeur de ce produit. Néanmoins nous espérons que dans un combat pour lequel nous sommes si pauvrement armés, la Trypaflavine pourra être une arme puissante que nous ne devrons pas négliger et qu'elle méritera peut-être de

retenir l'attention de ceux qui sont aux prises avec cette maladie si grave qu'est la septicémie puerpérale.

Vu : le Président de la thèse,
BRINDEAU.

Vu : le Doyen,
H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bohland. — Intravenose Anwendung des Trypaflavin bei infektionskrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1919, n° 29.

2. Bohland. — Trypaflavin ein inneres antiseptikum. Medizinische klinik, 1919, fasc. 46, p. 1173.

3. Gramer. Bonn. — Erfahrungen mit intravenoser injektion des Trypaflavins bei puerperalen Infektionen. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1920, n° 11, p. 311.

4. Willisch. — Erfahrungen mit intravenoser injektion von Trypaflavin bei infektionskrankheiten, insbesondere bei puerperalen grippe. Johanniter-Krankenhaus, Bonn... Klinischtherapeutische Wochenschrift, n° 31-32, 1920.

5. Zur Anwendung des Trypaflavin bei septischen Aborten. Therapie der Gegenwart, fasc. 11, 1920, p. 414.

6. Gerwin. — Ueber Trypaflvin. Aerztliche Rundschau, n° 6, 1921.

7. Schneider. — Zur Behandlung des septischen Aborts. Medizinische Klinik, n° 39, 1922.

8. Nietzki. — Chimie des matières colorantes organiques, p. 36. Paris, 1901 (Gautier-Villars, édition).

9. X... — La trypaflavine dans le traitement des septicémies. Journal des praticiens, n° 36, 5 sept. 1925, p. 193.

10. Browning et Cohen. — La chimiothérapie des infections pyogènes et les propriétés des composés antiseptiques. British Médical Journal, 29 octobre 1921, p. 695.

11. Jaussion. — Le coup de soleil acridinique et son traitement préventif par la résorcine. Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., n° 7, juillet 1925.

12. P. Carré. — Précis de chimie industrielle, p. 144, 1918.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Pharmacologie 15

Sur les modalités de la septicémie puerperale 28

Posologie et technique 36

Accidents 37

Observations 40

Conclusions 63

Imp. GARNIER & Cie, St-Maixent-l'Ecole